

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

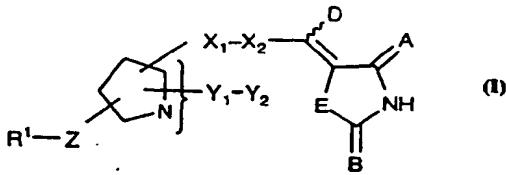


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 417/12, 417/14, 413/12, A61K 31/42, 31/425, 31/44, 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO97/05135 (43) 国際公開日 1997年2月13日(13.02.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02079 (22) 国際出願日 1996年7月25日(25.07.96) (30) 優先権データ 特願平7/194648 1995年7月31日(31.07.95) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (73) 発明者/出願人(米国についてのみ) 大谷光昭(OHTANI, Mitsuaki)(JP/JP) 〒630 奈良県奈良市高畑町1342 Nara, (JP) 加藤利幸(KATO, Toshiyuki)(JP/JP) 〒565 大阪府吹田市千里丘下25-17 Osaka, (JP) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 〒639-02 奈良県北葛城郡上牧町友が丘2丁目5-22 Nara, (JP) 瀬野 薫(SENO, Kaoru)(JP/JP) 〒663 兵庫県西宮市樋ノ口町1丁目10番19号 Hyogo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 青山 葵, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州 特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title: PYRROLIDINE DERIVATIVES HAVING PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称 ホスホリバーゼA<sub>2</sub>阻害活性を有するピロリジン誘導体



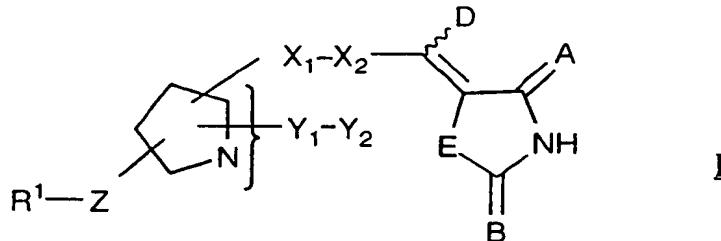
(57) Abstract

Compound represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or hydrates thereof, having the activity of inhibiting the production of prostaglandin E<sub>2</sub> by inhibiting intracellular phospholipase A<sub>2</sub>.

EP 0 848 004 A1  
ORDERED - (ENGLISH)

(57) 要約

式 I :



で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はその水和物で  
あって、細胞内ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害活性によるプロスタグランジンE<sub>2</sub>  
の產生阻害活性を有する化合物。

情報としての用途のみ  
PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポーランド
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロバキア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ共和国	SZ	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	スウェーデン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チヤド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	トジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IS	イスラエンド	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
CZ	キューバ	KR	大韓民国				
	チェコ共和国	KZ	カザフスタン				

## 明細書

ホスホリバーゼA<sub>2</sub>阻害活性を有するピロリジン誘導体技術分野

5 本発明は細胞内ホスホリバーゼA<sub>2</sub>阻害活性を有する新規なピロリジン誘導体及びそれを有効成分として含有する細胞内ホスホリバーゼA<sub>2</sub>阻害剤に関する。

背景技術

10 ホスホリバーゼA<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) はリン脂質の2-アシルエステル結合を特異的に加水分解するタンパク質であるが、これには明確に区別できる細胞内PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) と分泌型PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) とがある。

15 cPLA<sub>2</sub>は、2位がエステル化されているアラキドン酸を含有するリン脂質を選択的に加水分解することが知られている。従って、cPLA<sub>2</sub>の作用を阻害すれば、リン脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制することができる。このアラキドン酸は炎症の発現に関与する生体内物質であるプロスタグランジン及びロイコトリエンの前駆物質であり、これらの炎症誘発物質は、アラキドン酸カスケードと呼ばれる一連の過程において產生される。従って、アラキドン酸の遊離を阻害すれば、これら炎症に関与する物質の作用を抑制することができ、ひいては炎症性疾患の予防又は治療が可能であると考えられる。そのような疾患の例として、関節リューマチ、喘息、炎症性大腸炎、虚血再灌流における傷害、アレルギー性鼻炎、乾癬を挙げることができる。

しかしながら、特異性の高い、臨床上有用なcPLA<sub>2</sub>阻害活性を有する

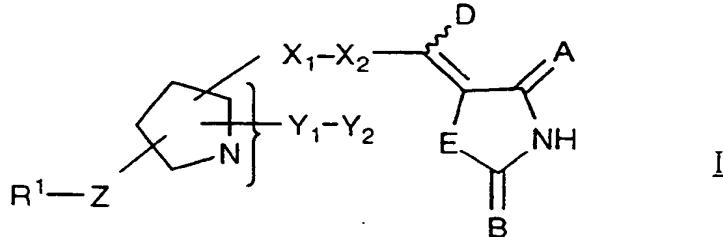
物質は未だ開発されていない。従来、チアゾリジオン環とピロリジン環との間にp-フェノキシ基を有し、ピロリジン環のNがベンゾオキサゾール等で置換されている化合物が、インシュリン非依存性糖尿病疾患等に有効な化合物として、開示されている（特開平5-213913（優先日：1991年8月20日、優先権主張番号9110430、主張国、FR））。しかし、該文献には、ホスホリバーゼ活性を有する化合物に関する記載はない。

### 発明の開示

本発明者らは、特異的なcPLA<sub>2</sub>阻害剤を開発することを目的として鋭意研究を重ねた結果、ある種の新規なピロリジン誘導体、特にチアゾリジンジオン及びオキサゾリジンジオン部分構造を有する化合物が強いcPLA<sub>2</sub>阻害作用を示すことを見出した。即ち、本発明は、

式I：

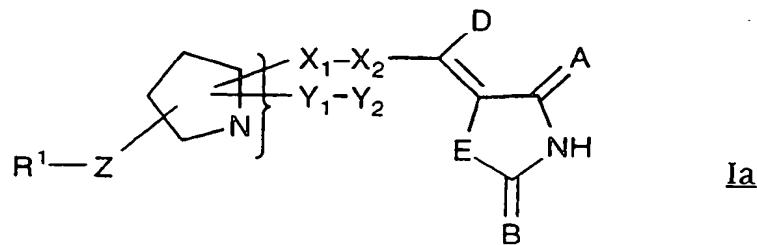
15



20

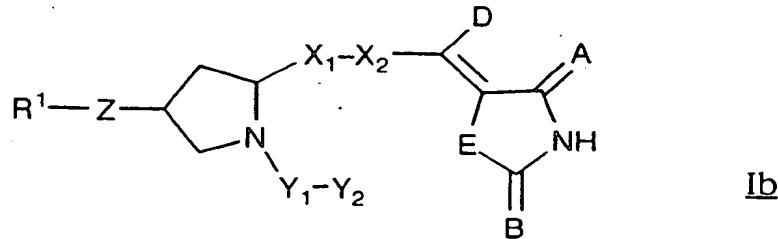
[式中、A及びBは、それぞれ独立して、O又はS；EはO又はS；X<sub>1</sub>は-CO-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NHCO-、-CH<sub>2</sub>NHCS-、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、アルキレン、アルケニレン又は単結合；X<sub>2</sub>は置換されていてもよいアリーレン、置換されていてもよいインドールジイル又は単結合；Dは水素又はヒドロキシアルキル；Y<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-、-

$(CH_2)_n NH SO_2 -$ 、 $- (CH_2)_m CONH -$ 、 $- (CH_2)_m CS NH -$ 、  
 $- (CH_2)_m CS NH -$ 、 $- (CH_2)_m SO_2 -$ 、 $- (CH_2)_m COO -$ 、  
 又は単結合； $m$ および $n$ は0～3の整数； $Y_2$ は水素、アルキル、置換  
 されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換  
 されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル  
 アルキル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されて  
 いてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよ  
 いヘテロ環又は置換されていてもよいアミノ； $Z$ は $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$   
 $-NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 又は単結合； $R^1$ は水  
 素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置  
 換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいアラルキルを表す。  
 ただし、 $X_1$ が $-CH_2O-$ の時、 $Y_1$ は単結合でない。 $Y_1$ はピロリジン環  
 の1位か2位に結合し、 $X_1$ は $Y_1$ が結合している以外の位置に結合し（た  
 だし、 $Y_1$ が2位に結合する場合は $X_1$ は1位に結合する。）、 $Z$ は $X_1$ 、  
 $Y_1$ が結合している以外のピロリジン環の任意の炭素原子に結合する。 $Y_1$   
 がピロリジン環のNに結合する場合は $n \neq 0$ 。 $Y_1$ が $- (CH_2)_m COO -$   
 であり、 $m = 0$ の時は $Y_2 \neq H$ 。 $X_1$ が $-OCH_2-$ の時は、ピロリジン環  
 のNに結合しない。]  
 で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物を  
 提供するものである。  
 本発明の目的には、上記定義に含まれる全化合物が適するが、好ましい態  
 様として、式I a：



[式中、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z及びR<sup>1</sup>は前記と同意義である。ただしX<sub>1</sub>が—CH<sub>2</sub>O—の時、Y<sub>1</sub>は単結合でない。Y<sub>1</sub>はピロリジン環の1位か2位に結合し、Y<sub>1</sub>が1位に結合する場合は、X<sub>1</sub>は2位に結合し、Y<sub>1</sub>が2位に結合する場合はX<sub>1</sub>は1位に結合し、ZはX<sub>1</sub>、Y<sub>1</sub>が結合している以外のピロリジン環の任意の炭素原子に結合する。Y<sub>1</sub>がピロリジン環のNに結合する場合はn≠0。Y<sub>1</sub>が—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO—であり、m=0の時はY<sub>2</sub>≠H。X<sub>1</sub>が—OCH<sub>2</sub>—の時は、ピロリジン環のNに結合しない。]

で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物が挙げられる。具体的には、式Ib：



[式中、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z及びR<sup>1</sup>は前記と同意義である。ただしX<sub>1</sub>が—CH<sub>2</sub>O—の時、Y<sub>1</sub>は単結合でない。n≠0。]

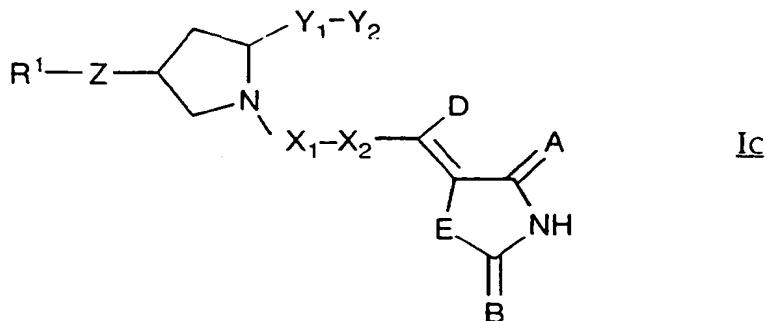
Y<sub>1</sub> が - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> COO - であり、 m = 0 の時は Y<sub>2</sub> ≠ H。 ]

で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物が挙げられる。

同様に、式 I\_c :

5

10



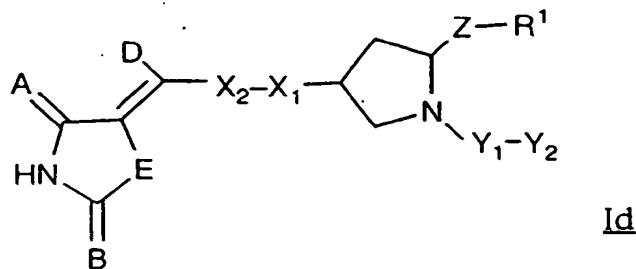
[式中、 A、 B、 E、 X<sub>1</sub>、 X<sub>2</sub>、 D、 Y<sub>1</sub>、 Y<sub>2</sub>、 Z 及び R<sup>1</sup> は前記と同意義である。ただし X<sub>1</sub> が - CH<sub>2</sub>O - の時、 Y<sub>1</sub> は単結合でない。 X<sub>1</sub> が - OCH<sub>2</sub> - の時は、ピロリジン環の N に結合しない。 ]

15

で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物が挙げられる。

同様に、式 I\_d :

20



[式中、 A、 B、 E、 X<sub>1</sub>、 X<sub>2</sub>、 D、 Y<sub>1</sub>、 Y<sub>2</sub>、 Z 及び R<sup>1</sup> は前記と同意

義である。ただし  $X_1$  が  $-CH_2O-$  の時、 $Y_1$  は単結合でない。 $n \neq 0$ 。

$Y_1$  が  $-(CH_2)_mCOO-$  であり、 $m=0$  の時は  $Y_2 \neq H$ 。]

で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物が挙げられる。さらに好ましい態様として、以下の化合物が挙げられる。

5 1)  $E$  が  $S$  であり、 $A$  及び  $B$  が  $O$  である化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

2)  $X_1$  が  $-CONH-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$  又は  $-CH_2NHCO-$  である化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

10 3)  $X_2$  が置換されていてもよいフェニレンである化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

4)  $Y_1$  が  $-CO-$ 、 $-CONH-$  又は  $-SO_2-$  である化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

15 5)  $Y_2$  が置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル又は置換されていてもよいヘテロ環である化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

6)  $Z$  が  $-S-$  又は  $-O-$  である記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

20 7)  $R^1$  が置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアラルキルである化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

本明細書中、「アルキル」とは直鎖状又は分岐状の  $C_1-C_{15}$  アルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$

-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、n-ヘプチル、t-ヘプチル、i-ヘプチル、n-オクチル、i-オクチル、3,7-ジメチルオクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシルなどが挙げられ、該アルキルは、ハロゲン、アルコキシ、オキソ、フェニル（4-ニトロフェニル、4-メトキシフェニル）およびフェニルスルホニルから選択される置換基を1以上有することができる。

「アルケニル」とは、直鎖状又は分岐状のC<sub>2</sub>—C<sub>10</sub>アルケニルを意味し、ビニル、アリル、プロペニルなどが挙げられる。該アルケニルは、ハロゲン、アルコキシ及びフェニルから選択される置換基を1以上有することができる。前記フェニルはさらに置換基を有していてもよく、その置換基としては、ハロゲン、アルコキシ、アルキレンジオキシなどが挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等が挙げられ、ヒドロキシメチルが好ましい。

「シクロアルキル」とは、C<sub>3</sub>—C<sub>12</sub>シクロアルキルを意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基に、C<sub>3</sub>—C<sub>12</sub>シクロアルキル基が置換したものであり、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル等が挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、C<sub>3</sub>—C<sub>12</sub>シクロアルケニルを意味し、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル(例えば、1,3-シクロペンタジエン-1-イル)、シクロヘキサジエニル(例えば、1,4-シクロヘキサジエン-1-イル)等が挙げられる。

「シクロアルケニルアルキル」とは、アルキル基にC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルケニル基が置換したものであり、シクロプロペニルメチル、シクロブテニルエチル、シクロペンタニルメチル、シクロペンタジエニルメチル、シクロヘキサジエニルヘキシル（例えば、1,4-シクロヘキサジエニルヘキシル）、ジヒドロナフチルヘキシル（例えば、1,4-ジヒドロナフチルヘキシル）等が挙げられる。

前記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルケニルアルキル」における置換基は、アルキルにおける置換基と同様である。

「置換されていても良いアミノ」は、モノーもしくはジー置換アミノまたは環状アミノを意味し、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ等が挙げられる。

「アルキレン」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから導かれる基であって、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンが例示される。

「アルケニレン」とはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルから導かれる基であって、ビニレン、プロペニレン、ブテニレンが例示される。

「アリール」とは、フェニル、ナフチルなどが例示され、好ましくはフェニルである。該アリールは、フェニル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アルキレンジオキシ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシメチル、アミノ、ニトリルおよびベンズヒドリル、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ）、シアノアルコキシ（例えば、3-シアノプロポキシ）、フェニルアゾ、アリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル）、ニトロ、アラルキル（例えば、ベンジル）、3



ル、3-エトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、2-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-カルバモイルフェニル、4-ベンズヒドリルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-N,N-ジメチルアミノフェニル、4-フェニルアゾフェニル、4-ベンジルフェニル、5-ジメチルアミノ-1-ナフチル、1,4-ジヒドロ-2-ナフチルなどが挙げられる。

なお、アリール基の定義には、単一の基のみならず2個以上が連続して存在する場合をも含む。そのような基の例として、ジフェニルが挙げられる。

「アリーレン」とはフェニレン、ナフタレンなどが例示される。例えば、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン等が挙げられる。

「アリーレン」または「インドールジイル」のアリール上の置換基は、「アリール」における置換基と同様である。

「アラルキル（アリールアルキル）」とは前記アルキル基に前記アリール基が置換したものであり、ベンジル、フェネチルなどが例示される。該アリールアルキルにおけるアリールは上記した置換基を有することができる。従って、該アラルキルとしては、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、4-メチルフェニルメチル、2,4,6-トリメチルフェニルメチル、3,5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル、ビフェニルメチル、4-フルオロフェニルメチル、4-ブロモフェニルメチル、4-クロロフェニルメチル、2,6-ジクロロフェニルメチル、2,4-ジフルオロフェニルメチル、4-トリフルオロフェニルメチル、2,4-ジトリフルオロフェニルメチル、2-メチル-4-トリフルオロフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、3,4,5-トリメトキシフェニルメチル、4-メトキシカルボニルフェニルメチル、4-カルボキシ

フェニルメチル、4-カルバモイルフェニルメチル、4-シアノプロピルオキシフェニルメチル、4-ニトロフェニルメチル、ベンズヒドリル、ジ-(4'-フルオロフェニル)メチル、トリフェニルメチル等が挙げられる。

「ヘテロ環基」とは、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含み、かつ炭素環と縮合していてもよい環を意味する。例えば、ピロリル(例えば2-ピロリル)、インドリル(例えば2-インドリル)、イソインドリル(例えば3-イソインドリル)、ピラゾリル(例えば4-ピラゾリル)、カルバゾリル(例えば5-カルバゾリル)、キノリル(例えば8-キノリル)、ベンズイミダゾリル(例えば5-ベンズイミダゾリル)、フェノキサチイニル(例えば2-フェノキサチイニル)、フェノキサジニル(例えば3-フェノキサジニル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば1,2-ベンゾイソキサゾール-1-イル)、ベンゾチアジリル(例えば2-ベンゾチアジリル)、ベンゾキサゾリル(例えば6-ベンゾキサゾリル)、ピリジル(例えば2-ピリジル)、チアゾリル(例えば5-チアゾリル)、アゼチジニル(例えばアゼチジン-2-イル)等が挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロ環」における置換基としては、アリールにおける置換基と同様である。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

また製薬的に許容される塩とは、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウムなどのアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。

さらに、本発明化合物およびその塩は水和物を形成することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物<sub>I</sub>は常法に従って合成することができるが、例えば、以下に示すように、化合物の型に応じて、それぞれ例示した方法により、好適に

製造することができる。但し、これらは化合物Iの製造の1例にすぎず、他の方法で製造された化合物Iも本発明の範囲に包含される。

1) ピロリジン環4位に硫黄原子を有する化合物 ( $Z = -S-$ )

A法：ピロリジン環2位アミド体 ( $X_1 = -CONH-$ )

5 B法：ピロリジン環2位にアルキレンを有する化合物

B<sub>1</sub>法：ピロリジン環2位にアルキレンを介してアミド又はスルホンアミドを有する化合物 ( $X_1 = -CH_2NHCO-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$ 又は $-CH_2NHCS-$ )

B<sub>2</sub>法：ピロリジン環1位にチアゾリジンジオンを有する化合物 ( $X_1 = -CO-$ )

C法：チアゾリジンジオンの置換位置が変化した化合物 ( $X_1 = -CONH-$ )

D法：2重結合上にヒドロキシアルキル基を有する化合物 (D=ヒドロキシアルキル)

15 E<sub>1</sub>法：ピロリジン環2位にアミド結合を持たず直接炭素結合やエーテル結合を有する化合物 ( $X_1 = -CH_2OCH_2-$ 又は $-CH_2O-$ )

E<sub>2</sub>法：ピロリジン環2位に炭素結合を有する化合物 ( $X_1 =$ アルキレン又はアルケニレン)

F法：ピロリジン環2位にチアゾリジンジオンを有する化合物 ( $X_1 =$ 単結合、 $X_2 =$ 単結合)

2) ピロリジン環4位に酸素原子を有する化合物 ( $Z = -O-$ )

G法：ピロリジン環2位アミド体 ( $X_1 = -CONH-$ )

H法：ピロリジン環2位にアルキレンを有する化合物 ( $X_1 = -CH_2$ )

N H C O - 、 - C H<sub>2</sub> N H S O<sub>2</sub> - 又は - C H<sub>2</sub> N H C S - )

I 法 : 2 重結合上にヒドロキシアルキル基を有する化合物 (D = ヒドロキシアルキル)

3) ピロリジン環 4 位に窒素原子を有する化合物 (Z = - N H - 又は - C O N H - )

J 法

4) ピロリジン環 4 位に炭素原子を有する化合物 (Z = 単結合)

K 法

5) プロリン誘導体 (Z = 単結合、 R<sup>1</sup> = 水素)

10 L 法 : ピロリジン環 4 位非置換化合物

6) ピロリジン環 2 位、 4 位の立体配置が異なっている 4 位に硫黄原子を有する化合物

M 法 : ピロリジン環 4 位に硫黄原子を有する、 (2<sup>β</sup>, 4<sup>α</sup>) 、 (2<sup>α</sup>, 4<sup>β</sup>) 及び (2<sup>α</sup>, 4<sup>α</sup>) 配位の化合物の合成。なお、上記の方法で製造したピロリジン環 4 位に硫黄原子を有する化合物は (2<sup>β</sup>, 4<sup>β</sup>) 配位である。

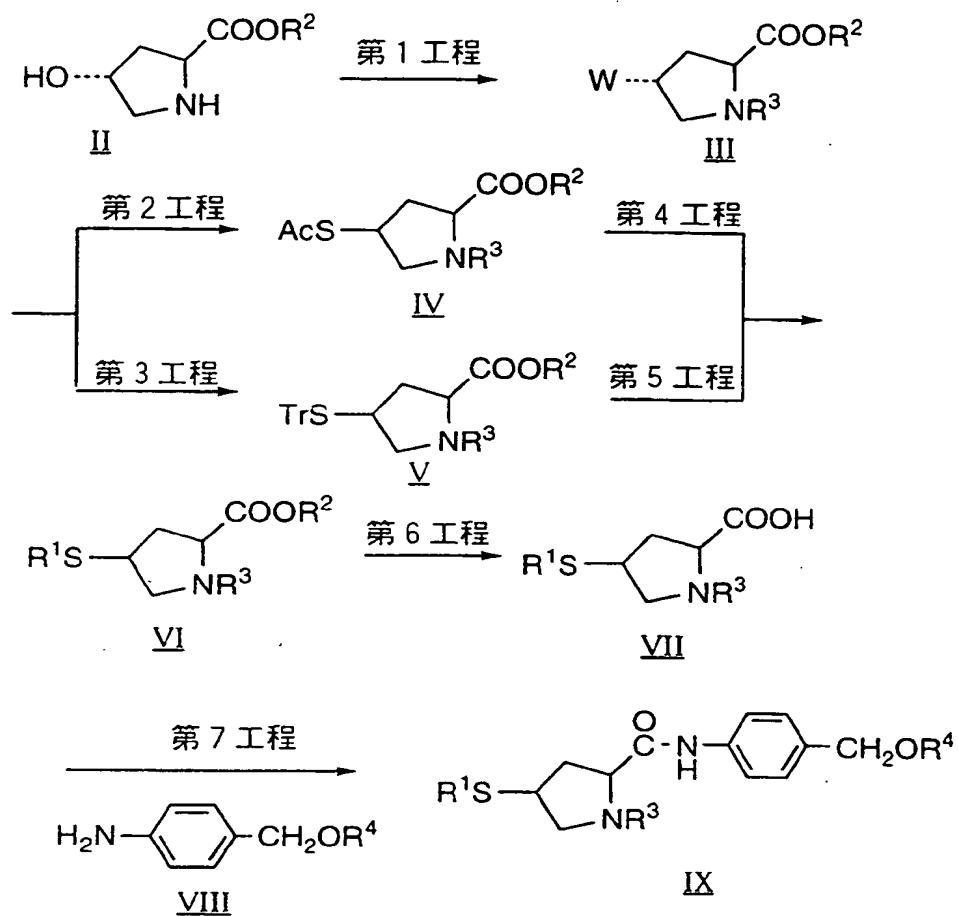
N 法

7) ピロリジン環 4 位にチアゾリジンジオンを有する化合物。

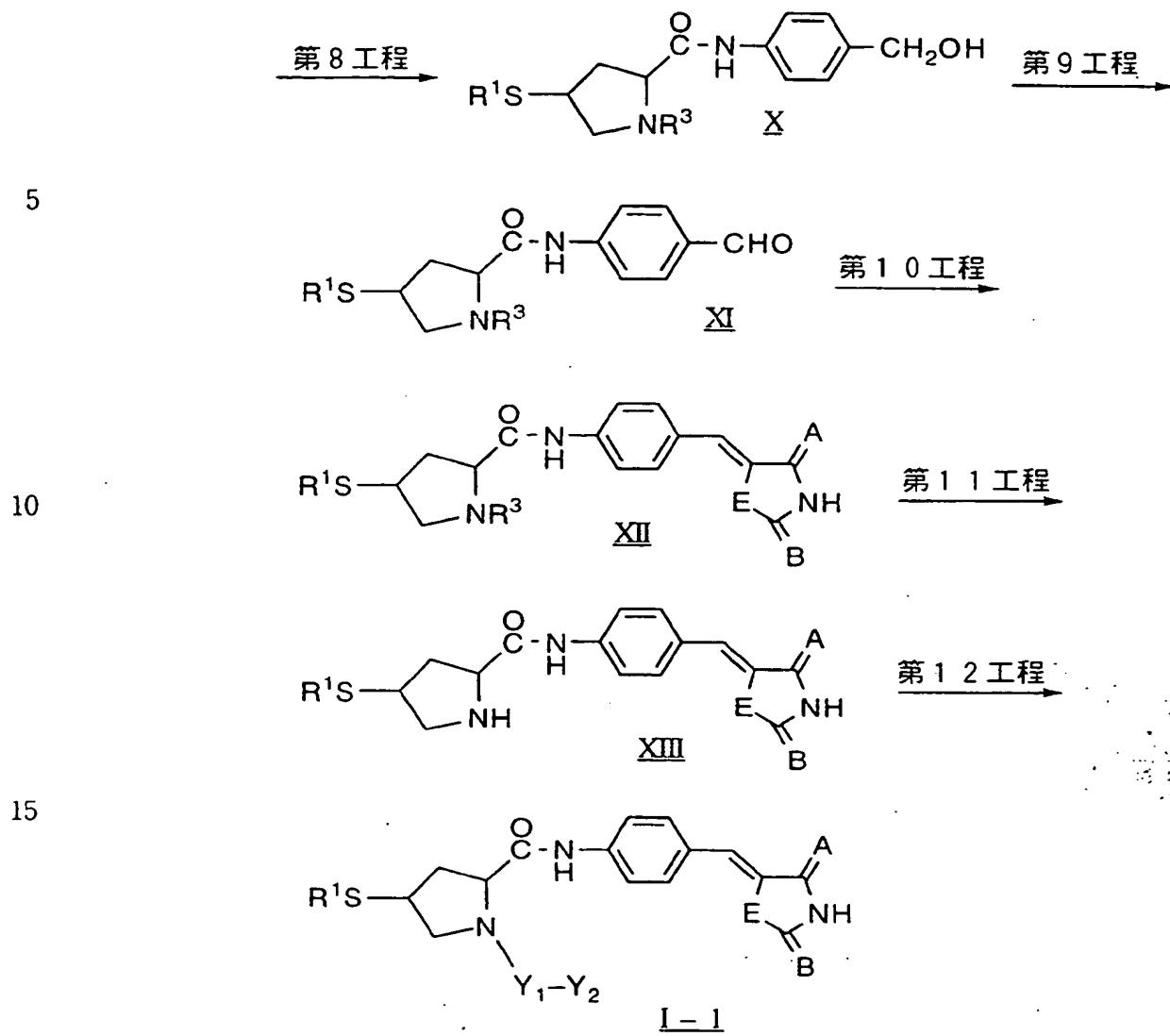
以下にこれら の方法を詳しく説明する。

20 < A 法 >

14



15



20 (式中、R<sup>1</sup>、A、B、E、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従い、R<sub>2</sub>はメチル、エチル、t-ブチル等の低級アルキル基又はベンジル等のアラルキル基、Trはトリチル基、R<sup>3</sup>はN-保護基、R<sup>4</sup>はヒドロキシ保護基、Wは脱離基をそれぞれ表す。)

第1工程 (II→III)

本工程はピロリジン環のNを保護した後、4位の水酸基を脱離基に変換する工程である。N-保護反応はテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、[2-(  
5 t-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル]  
(Boc-ON)、t-ブトキシカルボニルアンハイドライド[(Boc-  
2)O]、t-ブトキシカルボニルアジド(Boc-N<sub>3</sub>)、等のBoc化剤  
や、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアジド、4-メトキシベンジル  
S-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)チオカーボネート、4-メ  
トキシベンジルオキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニト  
リル(MOZ-ON)等のPMZ化剤、更には、p-ニトロベンジルクロロ  
10 ホルメート等のPNZ化剤を用いて実施し、カルバメートとして保護する。

次いで、水酸基を脱離基に変換するが、脱離基としてはO-メシレート、  
O-トシレート、O-トリフレート、ハロゲン等が挙げられる。これらの脱  
離基導入はメシルクロリド、トリルクロリド、トリフルオロメタンスルホニ  
15 ルクロリド、三塩化リン、五塩化リンなどと常法に従い反応させればよい。  
(特開平5-294970号明細書(USP 5317016)参考)。

### 第2工程 (III→IV)

本工程は前工程で導入したピロリジンの4位脱離基を硫黄置換基(アセチ  
ルチオ)に変換する工程である。反応はジメチルホルムアミド中でチオ酢酸  
20 カリウムと共に50-60℃に加熱することによって実施する。

### 第3工程 (III→V)

本工程も第2工程と同じ目的の工程であるがアセチルチオの代わりにトリ  
チルチオを導入する。本工程はジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン  
中トリチルチオナトリウムと反応させることにより行う。

第4工程及び第5工程 (IV→VI及びV→VI)

本工程は硫黄置換基の脱保護と共に生成したナトリウム塩に、ハロゲン化物、例えばアルキルハライド（ヨウ化メチル、2-プロモプロパン等）、アルケニルハライド（例えばゲラニルハライド等）、又はアラルキルハライド（ベンジルプロマイド等）を反応させて-S-R<sup>1</sup>誘導体を得る工程である。第4工程の場合にはメタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、0-25°Cでナトリウムメチラートと反応させ、次いで上記ハロゲン化物を加えることにより4位-S-R<sup>1</sup>誘導体に導くことが出来る。

第5工程の場合には、硝酸銀でTrSを脱保護して銀塩とした後、硫化水素で処理してチオール体を得、これをS-ナトリウム塩に変換した後、上記ハロゲン化物を反応させてS-R<sup>1</sup>誘導体を得る。反応を実施するには、まずメタノール中硝酸銀を加えて、析出する結晶を集めるか、又は抽出法にて銀塩を得る。次いで、ジクロロメタンやテトラヒドロフラン中にて氷冷から室温で1-3時間、硫化水素を通じると4位チオール体に導かれる。次いでトルエンやメタノール、ジクロロメタン等の溶媒中でナトリウムメチラートを加え、一旦濃縮乾固してS-ナトリウム体を単離するか、又はそのまま上記ハロゲン化物を加えて4位S-R<sup>1</sup>誘導体に導く。

第6工程 (VI→VII)

本工程はエステルVIを加水分解する工程である。メタノール、ジメチルスルホキシド等の溶媒中稀水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基で加水分解する。

第7工程 (VII→IX)

本工程は第6工程で得られたカルボン酸VIIとアミン誘導体VIIIを活性エステル法、酸クロリド法、又は混合酸無水物法等でアミド結合を形成させる

工程である。本工程で使用するアミン誘導体VIIIは、例えばp-ニトロベンジルアルコールをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、イミダゾールの存在下にt-ブチルジメチルシリルクロリド、t-ブチルクロロジフェニルシラン、テトラヒドロピラニル等で水酸基を保護し、次いで白金、又はパラジウム-炭素を触媒として、水素ガス雰囲気下にニトロ基を接觸還元してアミンとすることにより得られる。アミン誘導体としては、例えば4-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチルアニリンが例示できる。本工程は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で行われる。活性エステル法では1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、又はジメチルアミノピリジン等とジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を縮合剤として用いる。又、酸クロリド法ではチオニルクロリドやオキザリルクロリドを試薬として遊離のカルボン酸を一旦酸クロリドとする。混合酸無水物法では、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメートにより混合酸無水物とする。反応には必要によってはトリエチルアミン、ピリジン等の塩基が用いられる。

#### 第8工程 (IX→X)

本工程は水酸基の保護基R4を脱離する工程である。本工程ではテトラヒドロフラン中テトラブチルアンモニウムフロリド、酢酸等を用いて脱保護する。

#### 第9工程 (X→XI)

本工程はアルコールをアルデヒドに酸化する工程である。スワン酸化、ジョーンズ酸化、ピリジニウムクロロクロメート、ピリジン・ $3\text{SO}_3$ コンプレックス等の酸化剤を用いて行われる。

第10工程 (XI→XII)

本工程は前工程で得られたアルデヒド誘導体XIに、2, 4-チアゾリジンジオン若しくは2-チオキソ-4-チアゾリジノン、又は2, 4-オキサゾリジンジオンを反応させベンジリデン誘導体XIIを得る工程である。反応は  
5 ベンゼン、トルエン等の溶媒中、酢酸、ピペリジンを触媒として、いわゆるクネフェナーゲル (Knoevenagel) 反応の条件下還流温度で、2時間～15時間行う。

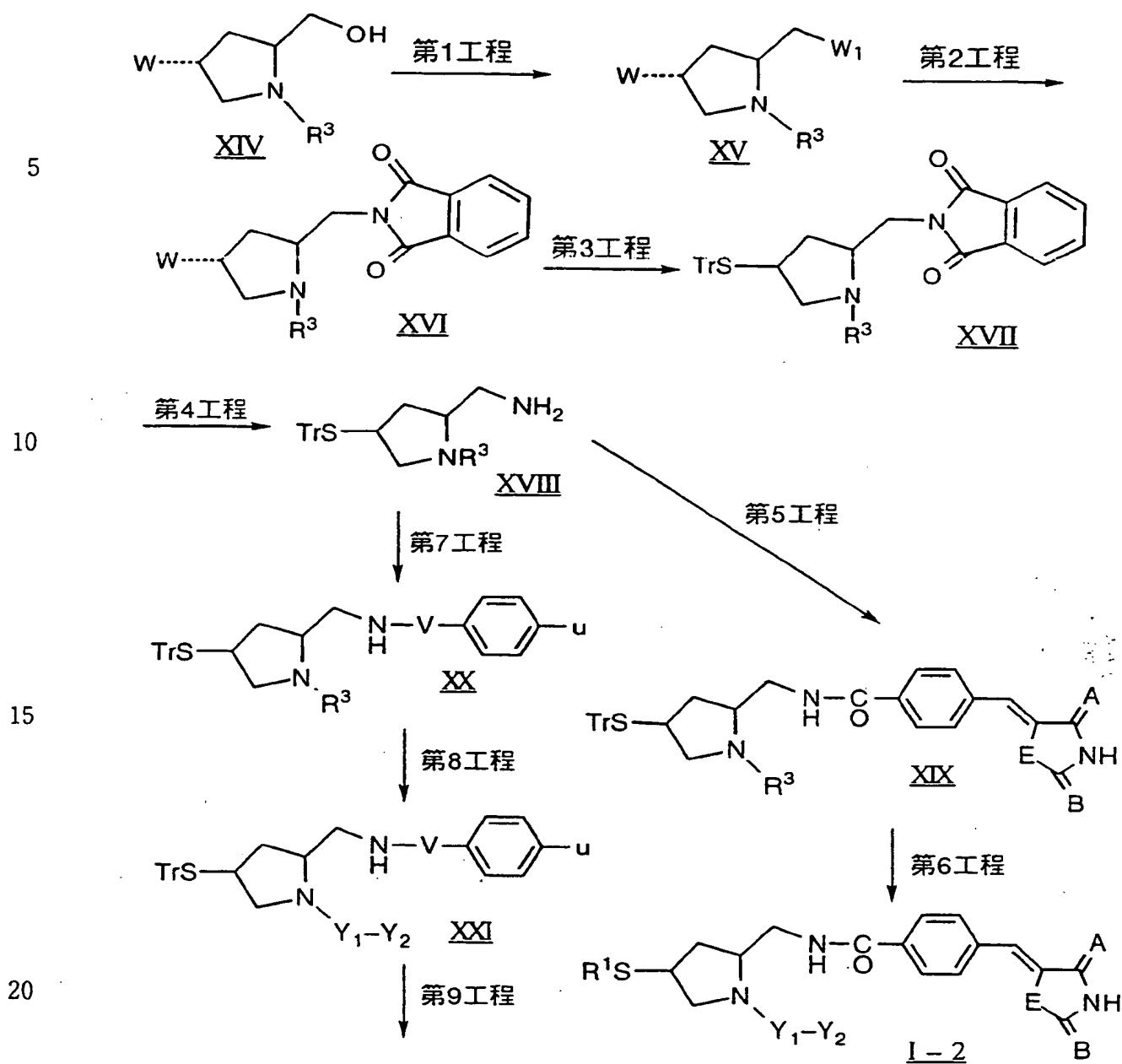
第11工程 (XII→XIII)

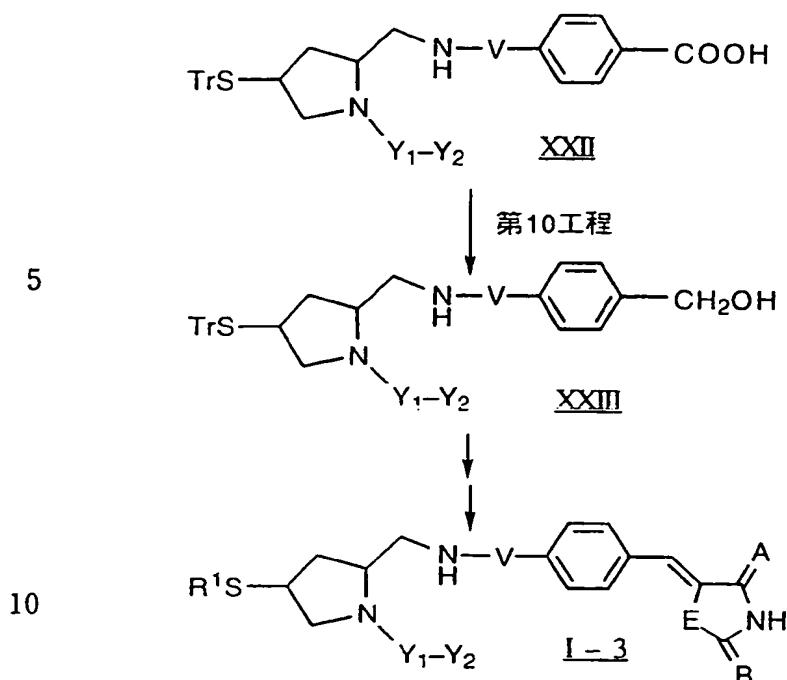
本工程はピロリジン環のN-位を脱保護する工程である。例えばメタノールや酢酸エチル中5～20当量の無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸等で2～  
10 6時間反応させ、減圧下に溶媒を除去することにより対応する酸の塩として得られる。

第12工程 (XIII→I-1)

本工程はピロリジン環のN-位におけるアミド、スルホンアミド、ウレア、チオウレアの形成工程である。アミド結合形成は、必要な場合、塩基としてトリエチルアミンやピリジンの存在下アシルハライドを反応させる。  
15 又、アシル化剤がカルボン酸の場合は第7工程に記した方法でも遂行できる。スルホンアミド形成はトリエチルアミンやピリジンのような塩基の存在下、置換スルホニルクロリドを反応させる。又、ウレア、チオウレア形成はイソシアナート、イソチオシアナート類を用いて反応を行う。  
20

20

< B<sub>1</sub> 法 >



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、A、B、E、W、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従い、Vは  
-SO<sub>2</sub>-、-CO-又は-CS-を表す。W<sub>1</sub>は脱離基を表す。uは保護  
されたカルボキシ基を表す。)

本方法はピロリジン2位側鎖をメチレンで伸長したアミド又はスルホニア  
ミド化合物の合成法である。

#### 第1工程 (XIV→XV)

本工程は2-ヒドロキシメチル基の水酸基を脱離基に変換する工程であ  
る。例えば、本工程は、A法の第1工程の水酸基の脱離基への変換と同様に  
行う。該出発物質はA法の第1工程で得られた化合物を還元しても得ること  
ができる。

#### 第2工程 (XV→XVI)

本工程は2位の脱離基をフタルイミド基に変換する工程である。ジメチル

ホルムアミドやテトラヒドロフラン溶媒中カリウムタルイミドと3-12時間加熱反応させる。

第3工程 (XVI→XVII)

本工程は4位の脱離基をA法の第3工程と同様にしてトリチルチオ基に変換する工程である。

第4工程 (XVII→XVIII)

本工程は2位のタルイミド基をアミンに変換する、所謂ガブリエル反応である。メタノール、ジクロロメタン等の溶媒中、抱水ヒドラジンと共に数時間加熱すると達成される。

第5工程 (XVIII→XIX)

本工程はチアゾリジン環を持つ安息香酸誘導体を用いてアミド結合を形成させる工程である。この工程は、JP 05306224やCan. J. Chem., 36, 1579(1958)に記載の4-(4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸、4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸、又は4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸を用い、A法第12工程と同様な方法で実施すればよい。

第6工程 (XIX→I-2)

本工程はA法の第11工程および第12工程に従って1位の置換基をY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>に変換し、次いでA法第5工程と同様の方法で4位を-SR<sub>1</sub>基に変換する。1位と4位の変換はどちらを先に行っててもよい。

化合物IにおいてX<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>NHCS-の場合は、第4工程の生成物を以下のごとく処理して目的化合物I-2を得ることができる。

第7工程 (XVIII→XX)

本工程は第4工程の生成物をアミド、チオアミド又はスルホンアミドに導く工程である。トリエチルアミンやピリジン等の塩基の存在下に置換基uを有する安息香酸、チオ安息香酸又はベンゼンスルホン酸の反応性誘導体等と反応させる。また、ウレイド誘導体又はチオウレイド誘導体に導く場合には、化合物XVIIIにイソシアナート又はチオイソシアナートを反応させればよい。反応は数十分から1時間で達成される。置換基uは保護されたカルボキシ基であり、メチルエステル、トリメチルシリル等のエステルを意味する。

10 第8工程 (XX→XXI)

本工程はA法第11工程及び第12工程と同様に行う。

第9工程 (XXI→XXII)

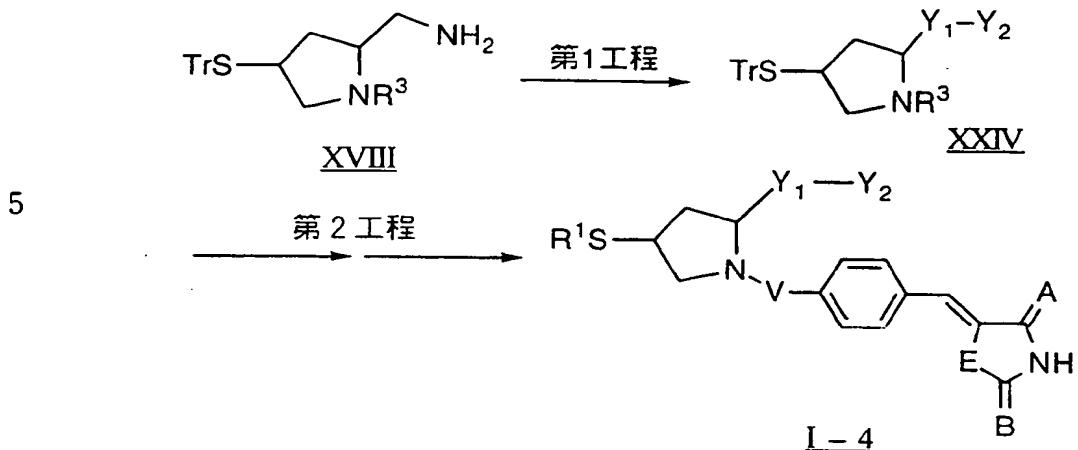
本工程は加水分解に関し、A法第6工程と同様に行われる。

第10工程 (XXII→XXIII→I-3)

15 本工程はカルボン酸部分を一旦混合酸無水物として更にヒドロキシメチルにまで還元する工程である。まずエチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等との混合酸無水物を形成する。混合酸無水物の形成反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等を塩基に用い、氷冷下又は室温下に遂行される。次いで形成した混合酸無水物を水素化ホウ素ナトリウムの水溶液中で還元する。

20 次いで、第10工程の生成物XXIIIを、A法第9工程以降の方法と同様にしてベンジリデンに変換し、次いでA法第5工程と同様の方法で4位を-S-R<sup>1</sup>基に変換して目的化合物I-3に誘導する。ベンジリデンの変換と4位の-SR<sup>1</sup>基の変換はどちらを先に行ってもよい。

### 〈B<sub>2</sub>法〉



10 (式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $E$ 、 $V$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は上記定義に従う。 $Y_1$ は $-CH_2NHCO-$ 又は $-CH_2NHSO_2-$ である。

本方法はピロリジン 1 位にベンジリデンを有する化合物の合成法である。

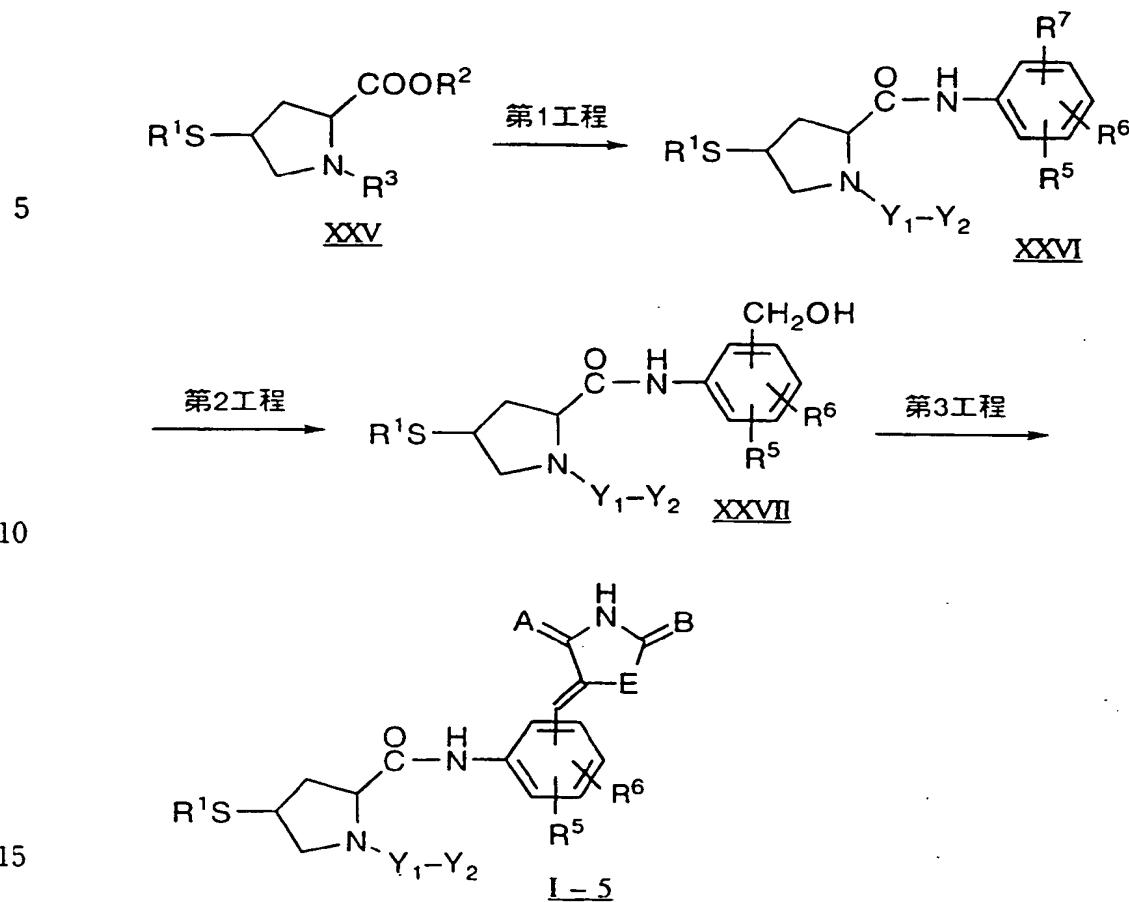
## 第1工程 (XVIII XXIV)

15 本工程はB<sub>1</sub>法の第4工程で得た化合物XVIIIをアミド又はスルホンアミドに導く工程である。A法第1~2工程と同様である。

## 第2工程 (XXIV→ I - 4 )

本工程はA法の第5工程及びB,法の第8工程と同様に行う。

&lt; C 法 &gt;



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、B、E、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従い、R<sup>7</sup>はt-ブチルジメチルシリルオキシメチル、カルボキシ又はエステル等であり、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して水素、t-ブチルオキシカルボニルアミノ、アルキル、アルコキシ又はハロゲン等を表す。)

20 本方法は結合位置の異なる、更には置換基の付いたベンジリデン誘導体の合成法である。

#### 第1工程 (XXV→XXVI)

本工程はA法の第6工程、次いでA法第7工程と同じ方法で反応させてア

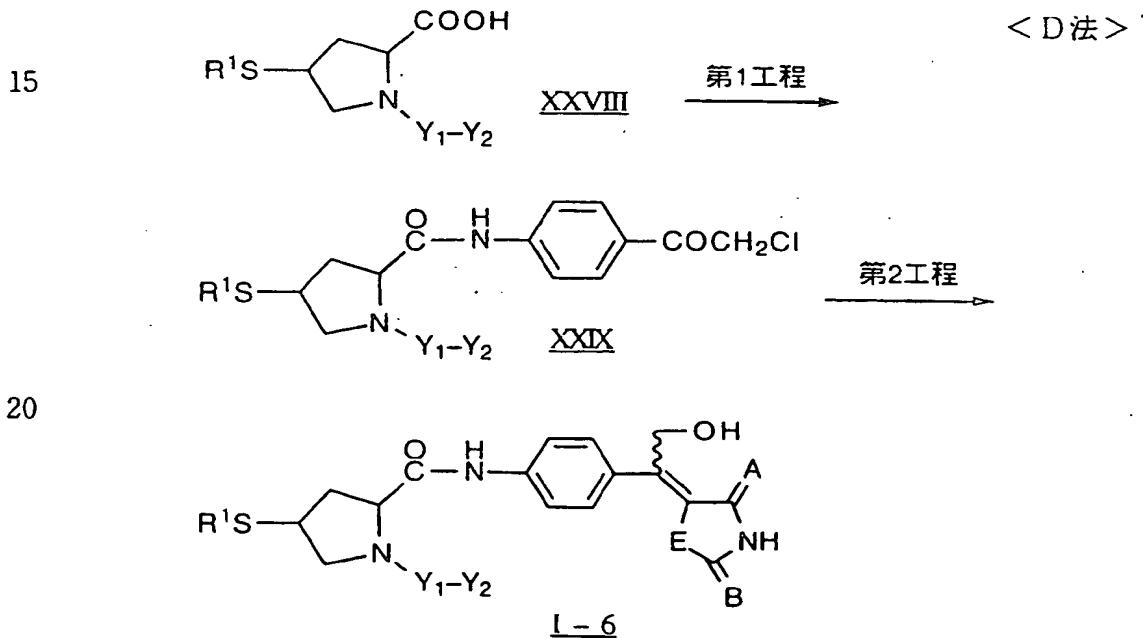
ミド結合を形成させる工程である。また同時にN位のR<sub>3</sub>をY<sub>1</sub> - Y<sub>2</sub>に置換する工程でもあり、この反応はA法の第11及び12工程に従って行う。アミド形成反応、Y<sub>1</sub> - Y<sub>2</sub>置換反応の手順は化合物の性質に応じて決めればよい。

5 第2工程 (XXVI → Y<sub>1</sub> - Y<sub>2</sub>)

本工程はヒドロキシメチル置換ベンゼン誘導体にする工程である。R<sub>7</sub>がt-ブチルジメチルシリルオキシメチル基の場合はA法第8工程と同様に、又R<sub>7</sub>がメチルエステルの場合は、リチウムボロヒドリル還元でヒドロキシメチル基に変換できる。その他のエステル基の場合はB法1第9、10工程と同様にしてヒドロキシメチル基に変換出来る。

10 第3工程 (XXVII → I - 5)

次いで、生成物をA法に記したと同様の方法で処理して目的化合物I - 5に誘導することが出来る。



(式中、R<sup>1</sup>、A、B、E、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

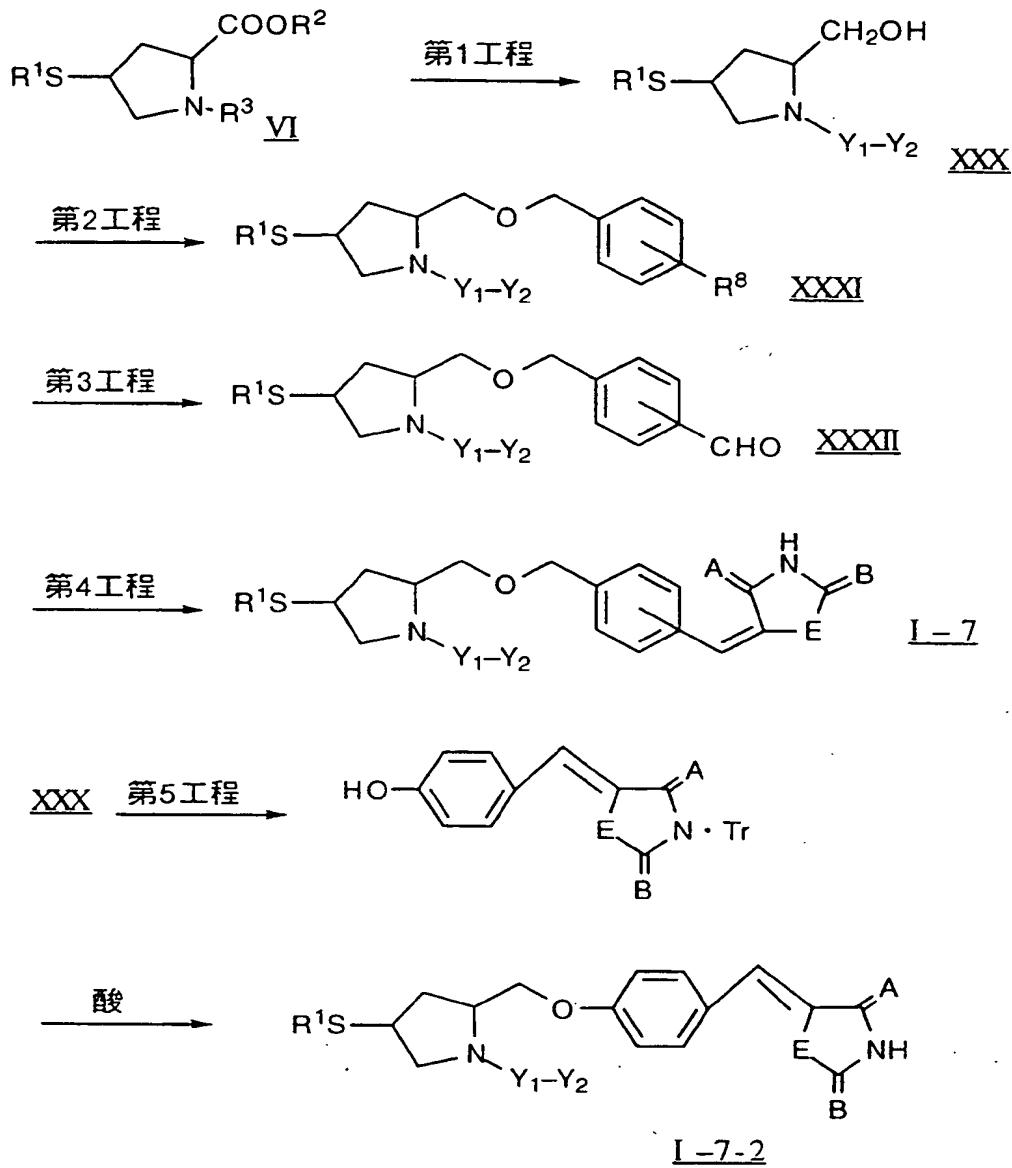
本方法はベンジル位の二重結合上にヒドロキシメチル基を有するベンジリデン誘導体の合成法である。試薬であるp-クロロアセチルアニリンの合成や、ベンジリデンの形成はArie Zask等 (Tet. Lett., 34, 2719, 1993)の文献に記載された方法に従って行うことができる。

#### 第1工程 (XXVIII→XXIX)

本工程は前記文献の記載に従って合成したp-クロロアセチルアニリンをA法第7工程と同様にして反応させアミド結合を形成する工程である。

#### 第2工程 (XXIX→I-6)

本工程は、まずテトラヒドロフラン溶液中、2,4-チアゾリジンジオンをn-ブチルリチウムでアニオン化した後、クロルアセチル体と反応させることにより遂行される。

< E<sub>1</sub> 法 >

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、B、E、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。R<sup>8</sup>はシアノ、エステル、カルボキシ又はヒドロキシメチルを表す。)

5 本方法はエーテル結合を介してベンジリデン部位とピロリジン部位を連結した化合物の合成法である。

第1工程 (VI→XXX)

本工程はエステルをヒドロキシメチル基に還元する反応である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウムなどの還元剤で還元する。次いで、B<sub>1</sub>法の第8工程と同様に行う。

5    第2工程 (XXX→XXXI)

本工程はエーテル結合形成の反応である。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶液中水素化ナトリウムで処理し、次いでハロゲン化ベンジル誘導体、例えば $\alpha$ -ブロモ- $p$ -トルニトリル等を加え-70℃-室温で約1夜反応させて化合物 (XXXI) を合成することが出来る。

10    第3工程 (XXXI→XXXII)

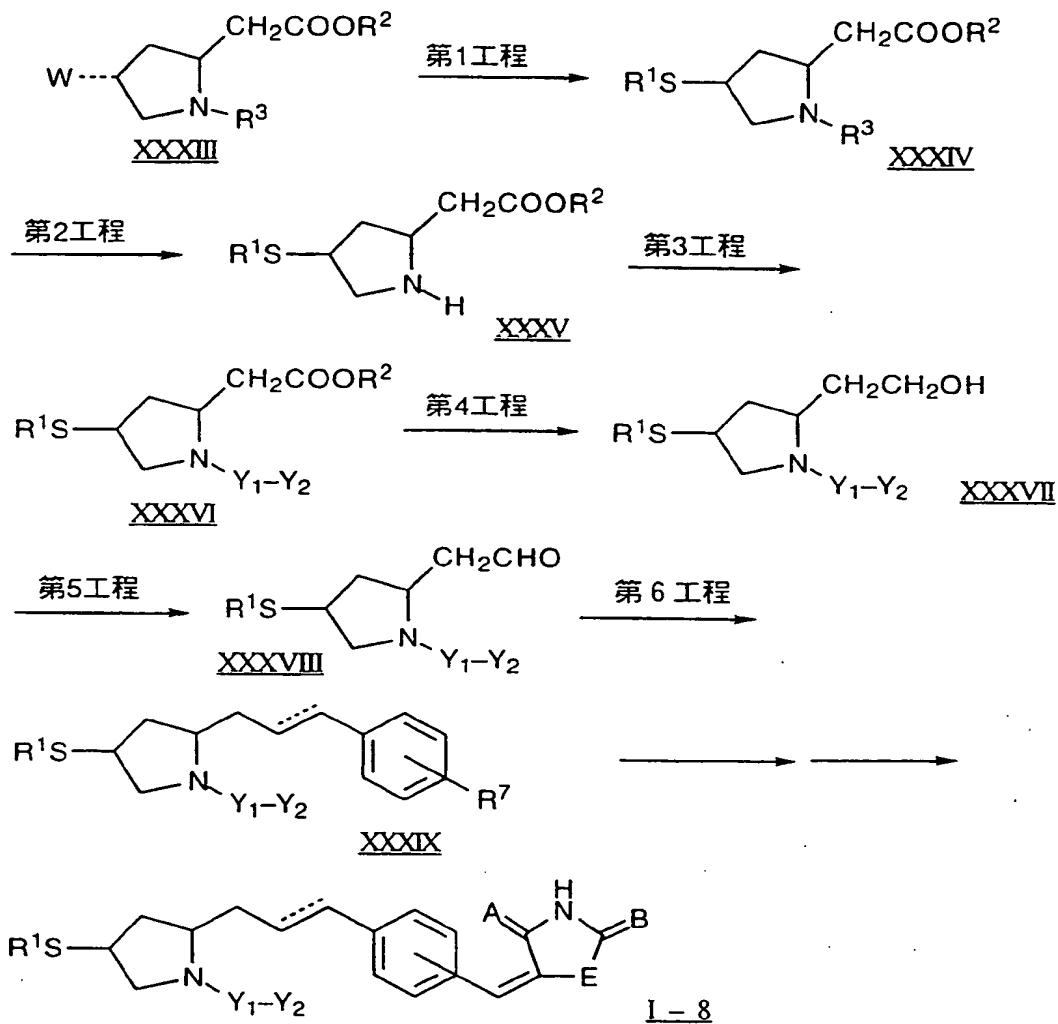
本工程はベンゼン環上のR<sub>8</sub>を水解、エステル化、還元、酸化等の手段によりアルデヒドに変換する工程である。例えばR<sub>8</sub>=シアノの場合、ベンゼン、トルエン等の溶媒中水素化ジイソブチルアルミニウムと0℃-室温で場合によつては50℃位に加熱して、約1夜反応させる。

15    第4工程 (XXXII→I-7)

本工程はA法第10工程と同様アルドール縮合によりベンジリデン結合を形成する工程である。次いで、既述の方法に従い、目的化合物I-7を得る。

第5工程 (XXX→I-7-2)

20    本工程は光延反応を用いてフェニルエーテル結合を形成の後、トリフルオロ酢酸等の酸処理によりチアゾリジン又はオキサゾリジン環のN-トリチル保護基を脱保護しI-7-2を得る。

< E<sub>2</sub> 法 >

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、A、B、E、W、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

5 本方法は炭素結合（二重結合も含む）でピロリジンとベンジリデン部位を結んだ化合物の合成である。

第1工程—第5工程 (XXXIII→XXXVIII)

Journal of Antibiotics 44(4)459(1991), M. Sunagawa et al. に記載の

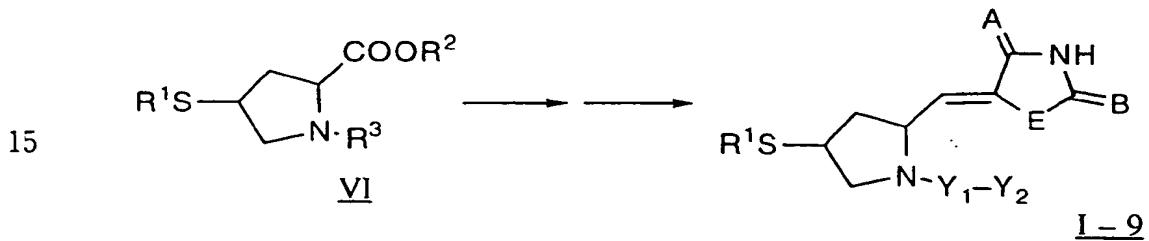
方法に準じて出発物質を得る。アルデヒド体の製造に至るこれらの工程はA法と同様の方法で行うことができる。

## 第6工程 (XXXVIII→I-8)

本工程はベンジリデン形成工程と同時に、場合によっては次いで接触還元して飽和結合にする工程である。例えば、R<sub>7</sub>=エステルの場合、まずエタノール又はメタノール中、例えばメチル4-(プロモトリフェニルホスホニウムメチル)ベンゾエートと共に、トリエチルアミン等の塩基の存在下に約14時間加熱還流することによって目的のベンジリデン体(I-8)が得られる。また二重結合の接触還元は、水素雰囲気下メタノールや酢酸エチル溶媒中、白金を触媒にして行われる。

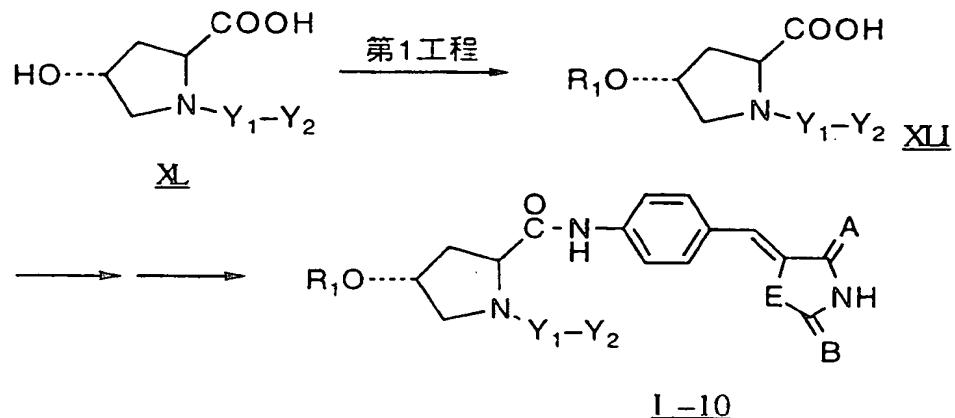
次いで、生成物を  $E_1$  法と同様に処理し、目的化合物を得る。

<F法> (VI→I-9)



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $E$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は上記定義に従う。)

20 本方法はピロリジン 2 位にメチリデンを介してチアゾリジン環又はオキサゾリジン環を有する化合物で、個々の置換基の変換は A 法に記載の方法と同様にして行うことができる。

<G法> (XL→XLI→I-10)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A、B、E、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

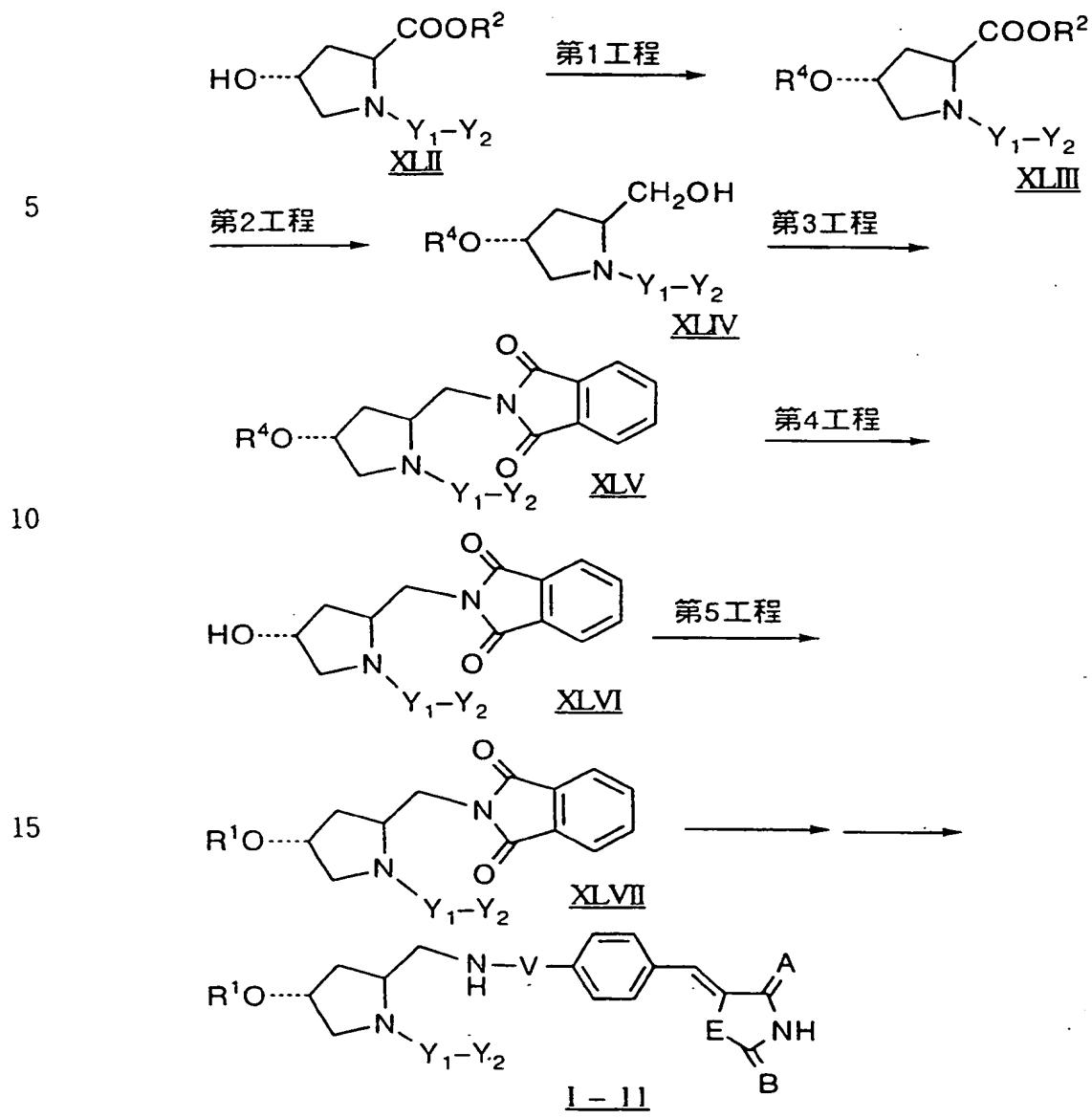
5 本方法はピロリジン4位に酸素原子を有する化合物の合成法である。

第1工程

10 本工程はA法の出発物質から導かれる4-ヒドロキシ体のエーテル結合形  
成の反応である。ジメチルホルムアミド等を溶媒として、ハロゲン化アルキ  
ル存在下に水素化ナトリウム等の強塩基を加えて行われる。温度は0℃から  
室温で、3時間から15時間で完了する。

第1工程以降、個々の置換基の変換はA法に記載の方法と同様にして行う  
ことができる。

&lt; H 法 &gt;



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、A、B、E、V、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

本方法はピロリジン4位に酸素原子を持ち、2位側鎖をメチレンで伸ばしたアミドを有する化合物の合成法である。

第1工程 (XLII→XLIII)

本工程は水酸基の保護工程である。例えば、ジクロロメタン中、p-トルエンスルホン酸触媒の存在下、3, 4-ジヒドロ-2H-ピランを室温5-8時間反応させるとテトラヒドロピラニル保護誘導体が得られる。

5 第2工程 (XLIII→XLIV)

本工程はE<sub>1</sub>法第1工程と同様、エステルを水酸基に変換する工程である。

第3工程 (XLIV→XLV)

10 本工程は光延反応を用いて水酸基をフタルイミド基に変換する工程である。例えば、トリフェニルボスフィンとジイソプロピルアゾジカルボキシレート又はジエチルアゾジカルボキシレートをテトラヒドロフラン中低温で反応させ、次いでフタルイミド、更に原料を加え、氷冷下から室温で数時間反応させる。

第4工程 (XLV→XLVI)

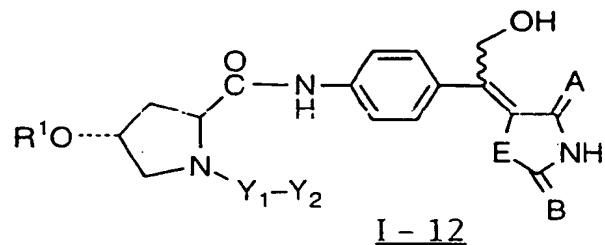
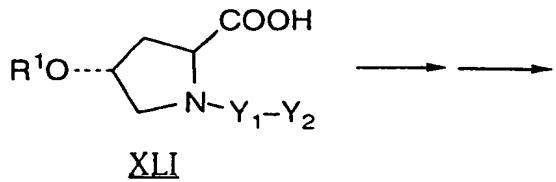
15 本工程はヒドロキシ保護基の脱保護工程である。メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸や酢酸-水中、室温で約1夜反応させる。

第5工程 (XLVI→I-11)

本工程はG法第1工程と同様、エーテル結合形成の工程である。

20 次いで、B法第4、第5工程と同様の操作により目的化合物を得る。

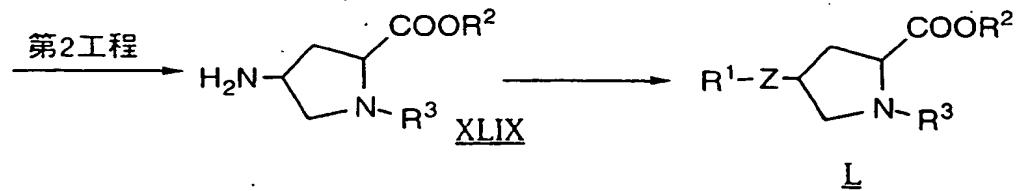
< I 法 > (XLI → I - 1 2)



(式中、 $R^1$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $E$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は上記定義に従う。)

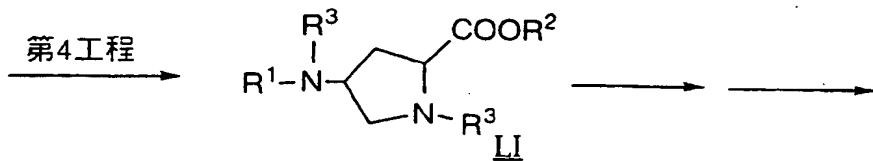
本方法はピロリジン 4 位に酸素原子を持ち、且つベンジリデンの二重結合  
5 上にヒドロキシメチル基を有する化合物の合成法である。G 法で得られたカ  
ルボン酸から、D 法に従って行われる。

### 〈J法〉

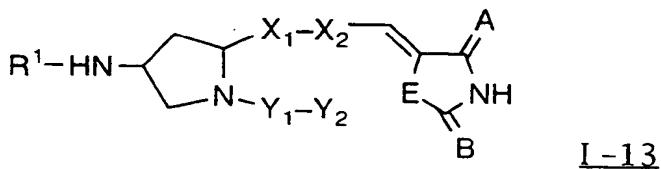


Z:-NH-又は-CONH-

36



5



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、A、B、E、W、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

10 本方法はピロリジン4位に窒素原子を有する化合物の合成法である。

第1工程 (III→XLVIII)

本工程は4位に窒素原子を導入する工程である。ジメチルホルムアミド等の溶媒中、ソジウムアジドと40℃～60℃にて約2～9時間処理する。

第2工程 (XLVIII→XLIX)

15 本工程はアジド基をアミンに還元する工程である。ジオキサン等の溶媒中で、水素ガス雰囲気下に白金を用いて接触還元を行う。

第3工程 (XLIX→L)

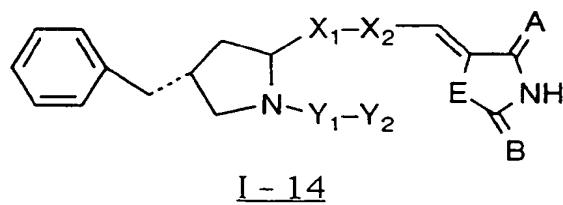
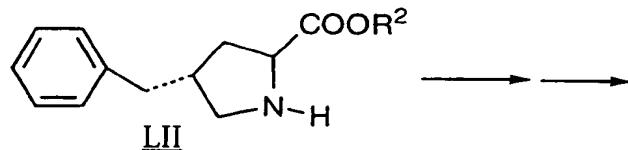
本工程はアルキル化の工程である。炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に、アセトニトリル中、ハロゲン化アルキルと氷冷ないし室温で約16時間反応させる。

第4工程 (L→I-13)

本工程はZがNHの時のアミンの保護工程である。Zが-CO-NH-の場合はLを経由せずにLからI-13を得ることができる。A法第1工程に記したと同じ保護法を用いて行うことができる。

次いで、既述の方法と同様にして処理して、目的の化合物を得ることができる。

<K法> (LII → I-14)

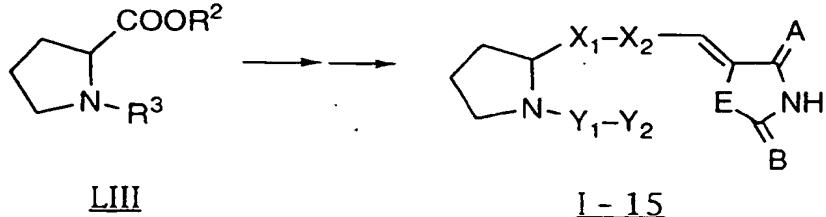


5

(式中、R<sup>2</sup>、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

本方法は4位に炭素原子置換基を持つ化合物の合成法である。文献既知 (J. Org. Chem., 57, 1927, 1992) の方法で4位に炭素原子を持つピロリジンが合成される。1位及び2位の変換は既述の方法で行うことができる。

10 <L法> (LIII → I-15)

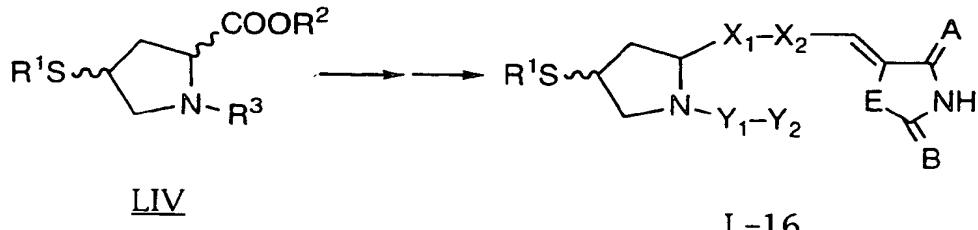


(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は上記定義に従う。)

本方法は4位無置換化合物の合成法である。出発物質としてプロリンを用いる他は既述の方法により目的化合物を製造することができる。

15

〈M法〉 (LIV→I-16)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $E$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は上記定義に従う。)

本方法はA法およびB<sub>1</sub>法で記した化合物の2位、4位の立体配置の異なる化合物の合成法である。上記の方法で製造した4位に硫黄原子を有する化合物は(2<sub>β</sub>, 4<sub>β</sub>)配位であった。M法では4位に硫黄原子を持つ(2<sub>β</sub>, 4<sub>α</sub>)、(2<sub>α</sub>, 4<sub>β</sub>)、(2<sub>α</sub>, 4<sub>α</sub>)配位の化合物を合成する。

原料はいずれも特開平5-294970(USP5317016)に記載されており、個々の官能基の変換は既述の方法と同様にして行うことができる。その他の置換位置の化合物については、前記に述べた反応と同様の反応形式に従って製造すればよい。反応に支障をきたす置換基がある場合は、置換基を保護し、必要な段階で脱保護すればよい。

本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明の化合物<sub>1</sub>はcPLA<sub>2</sub>阻害活性に基づくプロスタグランジンE<sub>2</sub>の産生阻害作用を有し、プロスタグランジンやロイコトリエンによる疾患の予防又は治療に有用であると考えられる。

化合物1を治療に用いるには、通常の経口投与、又は静注、経皮などの非経口投与に適した剤形に製剤化する。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散

剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口製剤とすることもできる。

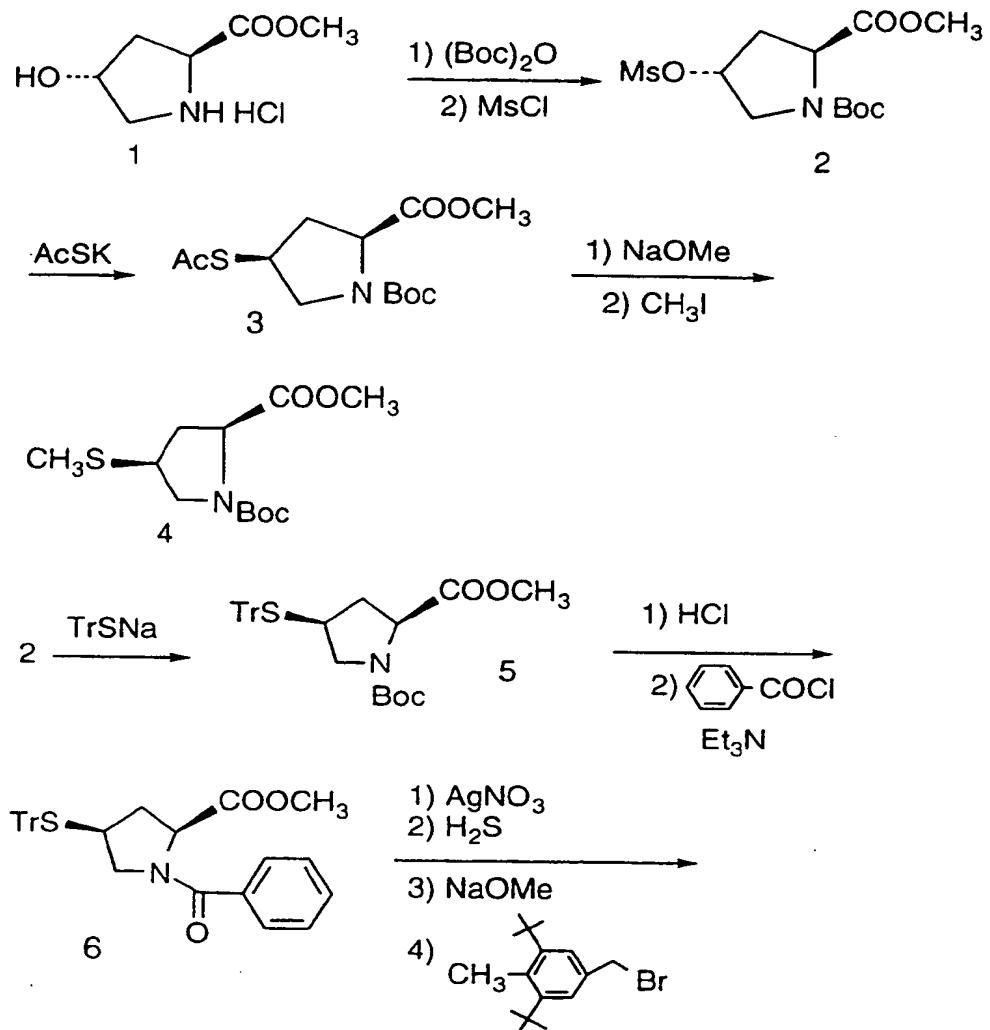
これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて  
5 製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に  
圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば  
結合剤（例、トウモロコシでん粉）、充填剤（例、ラクトース、微結晶性セ  
ルロース）、崩壊剤（例、でん粉グリコール酸ナトリウム）又は滑沢剤  
（例、ステアリン酸マグネシウム）などが用いられる。錠剤は、適宜、コ  
10 ティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例  
えば、懸濁化剤（例、メチルセルロース）、乳化剤（例、レシチン）、保存  
剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳  
濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有し  
ていてもよい。

15 化合物Iの投与量は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられる  
が、経口投与の場合、体重1kgたり、1日10～100mg、非経口投与の場合、  
体重1kgあたり、1日0.1～10mg、好ましくは1～5mgを投与する。これを1回であるいは数回に分割して投与すればよい。

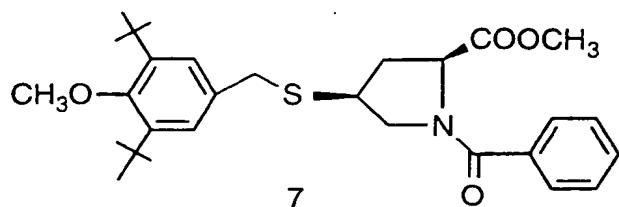
20 以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

40

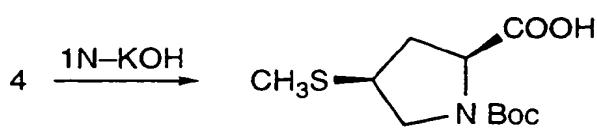
## 実施例 1 (A 法)



41

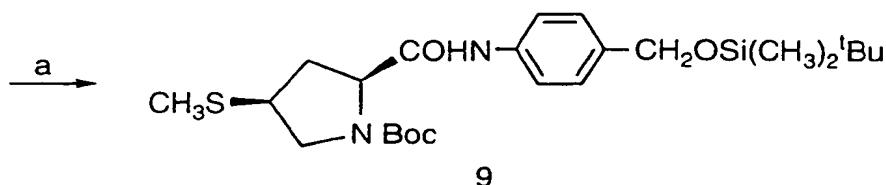


5

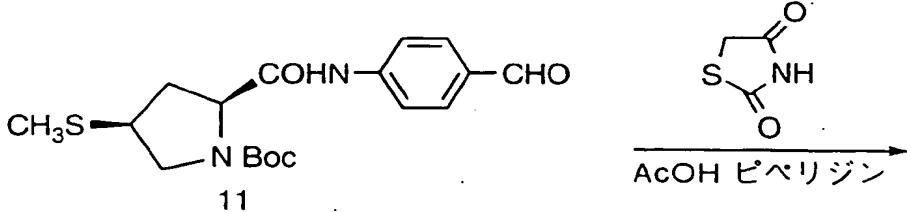
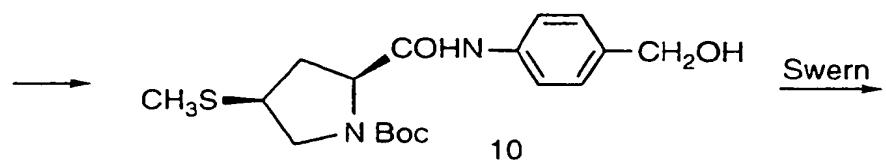


(a;  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OSi}^{\text{i}}\text{BuMe}_2$ )

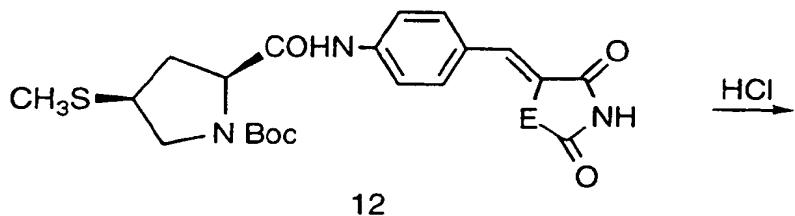
10



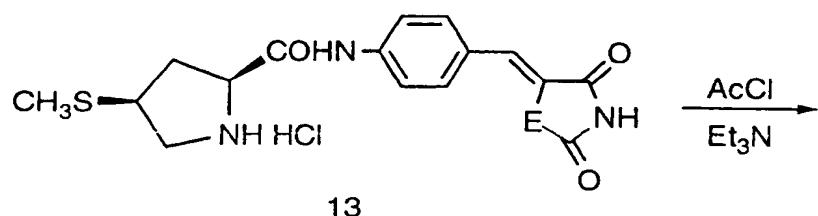
15



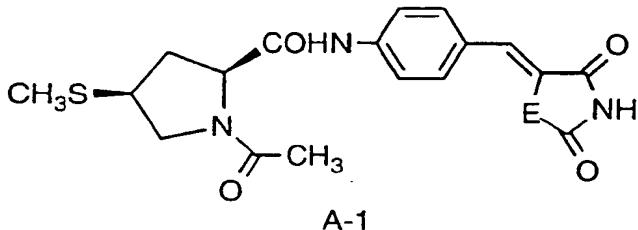
42



5



10



15

( 1 ) 1 → 2

L-メチルヒドロキシピロレート塩酸塩45.4 g (250 mmol)の塩化メチレン450ml液に、トリエチルアミン70ml(2×250 mmol)、次いでジ-*t*-ブチルカーボネート69ml(1.2×250 mmol)を氷冷下に加える。室温で2時間攪拌後、反応液を2N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥

20

後、減圧濃縮すると油状目的物72.6 gを得る。

これを塩化メチレン300mlに溶かし、氷冷下にトリエチルアミン38.3ml(1.1250 mmol)及びメタンスルホニルクロリド19.4ml(250 mmol)を加え、同温で30分間攪拌する。反応液を2N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄す

る。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮し、エチルエーテル-ヘキサンより再結晶するメシレート69.5 gを得る。収率86%。

(2) 2 → 3

メシレート5.0 g (15.46 mmol)のジメチルホルムアミド15ml溶液にチオ酢酸カリウム2.12 g (1.2×15.46 mmol)を加え、60℃にて90分間加熱する。水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出し、H<sub>2</sub>O洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3:1にて溶出する部分を集めると、油状のアセテート3.18 gを得る。収率67.8%。

元素分析 (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Sとして)

計算値: C; 51.47 H; 6.98 N; 4.62 S; 10.57

実験値: C; 51.24 H; 6.95 N; 4.64 S; 10.54

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1752, 1695

(3) 3 → 4

チオアセテート22.38 g (73.7 mmol)のトルエン74ml溶液に、-25℃下で1M-NaOMe/MeOH 74ml (73.7 mmol)を8分間で加える。同温で5分後、ヨードメタン9.2ml (2×73.7 mmol)を加え、更に室温で1時間攪拌する。水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。2N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3:1にて溶出する部分を集めると油状のメチルチオ体20.3 gを得る。収率100%。

元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値: C; 52.34 H; 7.69 N; 5.09 S; 11.64

実験値: C; 52.14 H; 7.61 N; 5.11 S; 11.57

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1752, 1695

(4) 2 → 5

60%水素化ナトリウム 2.9 g (1.3 × 55.67 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に、氷冷、アルゴン雰囲気下にて、トリフェニルメチルメルカプタン 21.5 g (1.4 × 55.67 mmol) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 15 分間で加える。同温にて 10 分間攪拌する。

一方原料 18 g (55.67 mmol) のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液を氷冷、アルゴン雰囲気下にて攪拌する。これに先の調整液を加え、室温にて 20 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出する。水洗後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1 にて溶出する部分を集める。これをジクロロメタン/ヘキサンより再結晶すると融点 163 ~ 164 °C の目的物 22.4 g を得る。80%。

元素分析(C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値 C; 71.54 H; 6.60 N; 2.78 S; 6.37

実験値 C; 71.58 H; 6.66 N; 2.83 S; 6.30

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1749, 1690, 1596, 1489, 1446

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (s, 9/2H), 1.39 (s, 9/2H), 1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 1/2H), 2.20 (m, 1/2H), 2.66 ~ 2.95 (m, 2H), 3.17 (m, 1/2H), 3.47 (m, 1/2H), 3.68 (s, 3/2H), 3.70 (s, 3/2H), 3.98 (m, 1H), 7.18 ~ 7.50 (m, 15H)。

(5) 5 → 6

原料 25.5 g (50.6 mmol) の乾燥メタノール 300 ml, 乾燥ジクロロ

メタン 150ml 混合溶液に、氷冷下にて塩酸ガス 31g (17当量) を吹き込む。室温にて2時間攪拌後、減圧濃縮をする。さらにトルエンを加えて2回フラッシュして塩酸塩を得る。これをジクロロメタン 150ml にて溶かし、氷冷、窒素気流中で、トリエチルアミン 21.3ml (3×50, 6mmol), ついでベンゾイルクロリド 6.5ml (1.1×50, 6mmol) を加える。室温1時間攪拌後、反応液を 2N-HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O にて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて付し、ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 にて溶出する部分を集めると、泡状の目的物を定量的に得る。

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.85(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.75(m, 1H), 3.03(t, J = 10.8Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 4.47(d, d, J = 10.0, 7.8Hz, 1H), 7.00-7.52(m, 20H)。  
(6) 6 → 7

15 原料 26g (51.2mmol) のメタノール 300ml 溶液にピリジン 10:4ml, 5×51.2mmol) を氷冷下にて加える。次いで硝酸銀 20g (2.3×51.2mmol) のメタノール 40ml, 水 40ml 混合溶液を 10 分間で加える。更に 10 分間攪拌後、水を加えジクロロメタン 500ml で抽出する。これを水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥して銀塩のジクロロメタン溶液を得る。

20 このまま、氷冷、攪拌下に硫化水素を 10 分間吹き込む。析出した硫化銀を濾別し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 にて溶出する部分を集めるとガム状のチオール体 13.13g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.74(d, J = 7.5Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 2.83(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.57(t, J = 10.0Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.90(m, 1H), 4.72(d, d, J = 9.2, 8.0Hz,

1H), 7.34-7.62(m, 5H)。

得られたチオール体 13.13 g (49.5 mmol) のジメチルホルムアミド 130 ml 溶液をアルゴン気流中、-50°C で冷却攪拌する。これに 2.5 5 M/L-ソジウムメチラート/メタノール溶液 18.4 ml (0.95 × 49.5 mmol) を 1 分間で加える。3 分後、3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシベンジルプロマイド 19.6 g (1.2 × 49.5 mmol) のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液を 7 分間で加える。更に 20 分間攪拌後、水にて注ぎ込みジクロロメタンにて抽出する。水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ヘキサン/酢酸エチル=10 2/1 にて溶出する部分を集めるとガム状の目的物 12.97 g を得る。5 1%。

一部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

元素分析(C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>S 0.4C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

計算値 C; 71.30 H; 7.88 N; 2.65 S; 6.06

15 実験値 C; 71.22 H; 7.92 N; 2.77 S; 5.81

IR(CHCl<sub>3</sub>) 1749, 1632, 1603, 1578, 1413

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.35(s, 18H), 1.93(m, 1H), 2.60(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.66(s, 2H), 3.76(s, 3H), 4.65(d, d, J = 7.8, 9.4 Hz, 1H), 7.09(s, 2H), 7.32-7.58(m, 5H)。

20 (7) 7 → 8

メチルエステル 20.3 g (73.7 mmol) のメタノール 148 ml 溶液に、1N-KOH 148 ml (2 × 73.7 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌する。水に注ぎ込み、2N-HCl で酸性にした後、酢酸エチル抽出する。ブラインにて洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾

燥する。減圧濃縮した後、エチルエーテル-ヘキサンより再結晶すると、融点88-89°Cのカルボン酸18.68 gを得る。収率96.9%。

元素分析 (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値: C; 50.56 H; 7.33 N; 5.36 S; 12.27

5 実験値: C; 50.34 H; 7.28 N; 5.40 S; 12.17

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1758, 1725 1695

(8) 8 → 9

カルボン酸18.55 g (70.98 mmol)の塩化メチレン190ml溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン23.7ml (2.4×70.98 mmol)、次いでクロル炭酸エチル8.1ml (1.270.98 mmol)を加え、同温で30分間攪拌する。次いで4-(ジメチル-t-ブチルシリルオキシメチル)アニリン20.22 g (1.2×70.98 mmol)ジメチルホルムアミド20ml溶液を加え、同温で1時間攪拌する。反応液を2N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=10  
10 1:1~2:1にて溶出する部分を集めると、泡状のシリルエーテル体33.57 gを得る。収率98.4%。

15 (9) 9 → 10

シリルエーテル体33.57 g (69.8 mmol)のテトラヒドロフラン340ml溶液に、1N-nテトラブチルアンモニウムフルオライド77ml (1.1×69.8 mmol)を氷冷下に加え、室温5時間攪拌する。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、2NHCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル:塩化メチレン=1:1:0.5~酢酸エチルにて溶出する部分を集め

る。塩化メチレン-nヘキサンより再結晶すると融点164.6-165℃のアルコール体24.21 gを得る。収率94.6%。

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして)

計算値: C; 58.99 H; 7.15 N; 7.64 S; 8.75

5 実験値: C; 59.17 H; 7.26 N; 7.53 S; 8.50

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3610, 3410, 3330, 1690, 1602, 1523

(10) 10 → 11

オキザリルクロリド3.7ml(1.5×27.29 mmol)の塩化メチレン100ml溶液を  
-78℃にて攪拌する。これにジメチルスルホキシド5.8ml(3×27.29 mmol)塩  
10 化メチレン58ml溶液を10分間で滴加する。更に15分間攪拌後、原料アルコー  
ル体10.0 g (27.29 mmol)の塩化メチレン100ml溶液を5分間で加える。同温で  
30分間攪拌後、トリエチルアミン19ml(5×27.29 mmol)を加える。30分間で  
室温にした後、反応液を2N-HCl, 5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na  
15 SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ヘ  
キサン:酢酸エチル=1:1で溶出する部分を集めると泡状のアルデヒド体9.35  
gを得る。収率94.0%。

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値: C; 58.74 H; 6.68 N; 7.61 S; 8.71

実験値: C; 58.62 H; 6.66 N; 7.49 S; 8.82

20 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1695, 1592

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(s, 9H), 2.15(s, 3H), 7.70(d, J=8.6Hz, 2H), 7.85(d, J=8.6Hz, 2H), 9.91(s, 1H)

(11) 11 → 12

アルデヒド体6.3 g (17.29 mmol)の乾燥トルエン63ml溶液に、2,4-チアゾリジンジオン2.02 g (17.29 mmol)、1Mピペリジン/トルエン 0.86ml (0.05×17.29 mmol) び1M酢酸/トルエン 0.86ml (0.05×17.29 mmol) を加え、モレキュラーシーブスにて脱水下に2時間加熱還流する。冷却後、メチルエチルケトンを加え、2N-HCl、H<sub>2</sub>Oにて洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。塩化メチレン:メタノール=10:1にて溶出する部分を集め、塩化メチレンーエチルエーテルより再結晶すると、分解点216-217°Cの目的物7.42 gを得る。収率92.5%。

元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>として)

10 計算値: C; 54.41 H; 5.44 N; 9.06 S; 13.83

実験値: C; 54.23 H; 5.53 N; 8.91 S; 13.60

IR(Nujol): 3250, 1742, 1710, 1692, 1670, 1600, 1535

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.49(s, 9H), 2.16(s, 3H)

(12) 12 → 13

15 原料3.0 g (6.47 mmol)のメタノール30ml及び塩化メチレン12ml懸濁液に、10NHC<sub>l</sub>/MeOH13ml (20×6.47 mmol)を氷冷下に加える。室温で3時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、エチルエーテルにてリノスすると、塩酸塩(分解点>245°C) 2.514 gを得る。収率97.2%。

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Cl·0.3H<sub>2</sub>Oとして)

20 計算値: C; 47.41 H; 4.63 N; 10.37 S; 15.82 Cl; 8.75

実験値 C; 47.38 H; 4.65 N; 10.35 S; 15.65 Cl; 9.15

IR(Nujol): 3350, 1728, 1690, 1590

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO): 2.12(s, 3H), 4.52(t, J=8.2Hz, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 2H)

7.78(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.84(s, 1H)

(13) 13 → A-1

原料300mg (0.75 mmol)の塩化メチレン12ml溶液に、トリエチルアミン0.23ml (2.20.75 mmol)、次いでアセチルクロリド64 $\mu\text{l}$  (1.2 $\times$ 0.75 mmol)を氷冷下に加える。同温で2時間攪拌後、反応液にメチルエチルケトンを加え、2N-HCl及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。塩化メチレン:メタノール=10:1にて溶出する部分を集めアセトン-エチルエーテルより再結晶すると融点143-146°Cの目的物261mgを得る。収率85.8%。

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0.6H<sub>2</sub>Oとして)

計算値: C; 51.93 H; 4.89 N; 10.09 S; 15.40

実験値 C; 52.05 H; 5.01 N; 10.05 S; 15.23

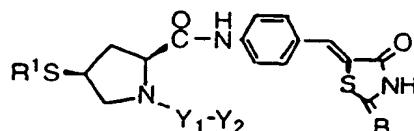
4 $\mu\text{g}/\text{min}$ 吸湿

IR(Nujol): 3275, 1740, 1702, 1675, 1590

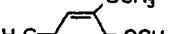
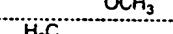
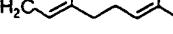
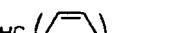
NMR(d<sub>6</sub>-DMSO): 1.83(s, 3Hx17/100 E or Z), 2.01(s, 3Hx83/100 E or Z), 2.10(s, 13Hx7/100 E or Z), 2.12(s, 3Hx83/100 E or Z).

上記の実施例と同様にして対応する出発物質から様々な化合物を合成した。それら化合物の物性値をA表1-5に示す。

A 表-1

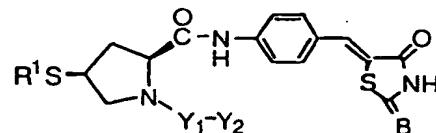


	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	B	IR(Nujol cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
A-1	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1740 1702	2.01(s,CH <sub>3</sub> ) 2.12(s,CH <sub>3</sub> ) d-DMSQ
-2	OC	H <sub>2</sub> C	S	1705 1588	3.81(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.60(s,-CH=) d-DMSQ
-3	"	"	O	1746 1708 1596	3.74(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.62(s,-CH=)
-4	"	H <sub>2</sub> C	O	1748 1705 1587 CHCl <sub>3</sub>	1.35(s,tBu) 3.62(s,CH <sub>3</sub> ) 7.62(s,-CH=)
-5	"	H <sub>2</sub> C	O	1738 1704 1595	3.88(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.60(s,-CH=)
-6	"	H <sub>2</sub> C	O	1735 1695 1673	3.78(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.68(s,-CH=)
-7	"	H <sub>2</sub> C	O	1738 1704 1590	3.79(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.62(s,-CH=)

5	-8	"		O	1738 1704 1590	3.73(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.63(s,-CH=)
	-9	"		O	1739 1704 1591	3.77(s,CH <sub>3</sub> ×2) 3.81(s,CH <sub>3</sub> ) 7.62(s,-CH=)
10	-10	"		O	1738 1703 1587	2.21(s,CH <sub>3</sub> ) 2.32(s,CH <sub>3</sub> ×2) 7.68(s,-CH=)
	-11	"		O	1738 1704 1590	1.51(s,CH <sub>3</sub> ) 1.58(s,CH <sub>3</sub> ) 1.66(s,CH <sub>3</sub> )
10	-12	"		O	1738 1704 1592	5.19(s,-CH<) 7.63(s,-CH=)
	-13	COH		S	1705 1655 1587	3.81(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.68(s,-CH=) 8.21(s,CHO)
10	-14	COCH <sub>3</sub>	"	S	1710 1695 1590	1.96(s,CH <sub>3</sub> ) 3.86(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.68(s,-CH=)
	-15	OC 	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	1700 1615 1584

15

A表-2

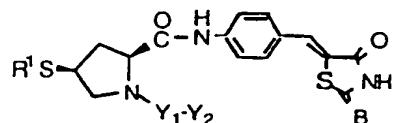


5

10

	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	B	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR(d-DMSO ppm)
A-16	COO <sup>t</sup> Bu	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	1730 1688 1672	1.27(d,CH <sub>3</sub> ) 1.30(d,CH <sub>3</sub> ) 1.49(s, <sup>t</sup> Bu) $\text{CDCl}_3$
-17	"	H <sub>2</sub> C-	S	1720 1690 1668	1.47(s, <sup>t</sup> Bu) 3.79(s,-CH <sub>2</sub> -) $\text{CDCl}_3$
-18	H.HCl	"	S	1720 1684 1590	3.87(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.61(s,-CH=)
-19	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	1715 1702 1592	2.14(s,CH <sub>3</sub> $\times$ 1/5) 2.47(s,CH <sub>3</sub> $\times$ 4/5) $\text{CD}_3\text{OD}$
-20	O C-	"	O	1738 1695 1594	2.09(s,CH <sub>3</sub> )
-21	"	"	S	1701 1585	2.09(s,CH <sub>3</sub> )
-22	OC-	"	S		2.13(s,CH <sub>3</sub> ) 7.47(s,-CH=)
-23	OC-	H <sub>2</sub> C-	S	1694 1630 1574 $\text{KBr}$	3.82(s,-CH <sub>2</sub> $\times$ 85/100) 3.88(s,-CH <sub>2</sub> $\times$ 15/100)
-24	OC-	"	S	1704 1625 1588 $\text{KBr}$	3.80(s,-CH <sub>2</sub> $\times$ 4/5) 3.88(s,-CH <sub>2</sub> $\times$ 1/5)
-25	OC-	CH <sub>3</sub>	O	1745 1710 1695	2.09(s,CH <sub>3</sub> $\times$ 1/5) 2.12(s,CH <sub>3</sub> $\times$ 4/5) 7.72(s,-CH=)
-26	"	"	S	1700 1585	2.13(s,CH <sub>3</sub> ) 3.71(s,-CH <sub>2</sub> -)
-27	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	1705 1632 1585	1.23(d,CH <sub>3</sub> ) 1.24(d,CH <sub>3</sub> )
-28	OC-	H <sub>2</sub> C-	S	1702 1647 1585	3.87(s,-CH <sub>2</sub> -) $\text{CDCl}_3$
-29	SC-	"	S	1699 1586	3.86(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.58(s,-CH=)
-30	OC-	"	S	1709 1584	3.80(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.57(s,-CH=)

54

A  $\xrightarrow{Zn-3}$ 

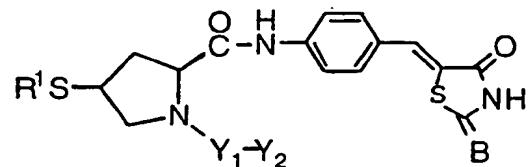
5

10

	$Y_1-Y_2$	$R^1$	B	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ppm)
A-31			S	1710 1588	0.90(t, $\text{CH}_3$ ) 3.86(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.56(s,- $\text{CH}=$ )
-32		.	S	1705 1588	2.70(s, $\text{CH}_3\times 2$ ) 3.87(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.54(s,- $\text{CH}=$ )
-33		.	S	1705 1585	1.32(d, $\text{CH}_3$ ) 1.36(d,- $\text{CH}_2$ ) 3.79(s,- $\text{CH}_2$ ) $\text{CDCl}_3$
-34		CH <sub>3</sub>	S	1710 1698	2.05(s, $\text{CH}_3$ ) 7.57(s,- $\text{CH}=$ )
-35	.	.	O		2.05(s, $\text{CH}_3$ ) 7.74(s,- $\text{CH}=$ )
-36			S	1695 1688	3.79(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.54(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CDCl}_3$
-37		.	S	1703 1580 $\text{KBr}$	2.14(s, $\text{CH}_3$ ) 3.80(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.59(s,- $\text{CH}=$ )
-38		.	S	1700 1589	2.15(s, $\text{CH}_3$ ) 3.73(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.59(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{KBr}$
-39		.	S	1702 1592	1.33(s, $\text{tBu}$ ) 7.60(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{KBr}$
-40		CH <sub>3</sub>	O	1740 1702 1588	2.13(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.80(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CDCl}_3$
-41	.	.	S	1711 1580	3.74(s,- $\text{CH}_2$ ) 8.05(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CDCl}_3$
-42		.	O	1741 1702 1593	3.69(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.77(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CDCl}_3$
-43	.	.	S	1701 1591	3.76(s,- $\text{CH}_2$ ) $\text{KBr}$
-44	.	CH <sub>3</sub>	O	1742 1700 1595	2.07(s, $\text{CH}_3$ ) 7.75(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CD}_3\text{OD}$
-45	.	.	S	1722 1695 1592	2.07(s, $\text{CH}_3$ ) 7.77(s,- $\text{CH}=$ ) $\text{CD}_3\text{OD}$
-46	.		O	1741 1702 1592	3.66(s,- $\text{CH}_2$ ) 3.88(s,- $\text{CH}_2$ ) 3.82(s, $\text{CH}_3\times 2$ )

55

A 表-4



	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	B	IR(KBr cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
5	A-47	CH <sub>3</sub>	S	1701 1592	2.05(s,CH <sub>3</sub> ) 7.62(s,-CH=)
	-48	H <sub>2</sub> C	S	1700 1592	3.67(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.62(s,-CH=)
	-49	CH <sub>3</sub>	S		2.06(s,CH <sub>3</sub> ) 3.08(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.74(s,-CH=)
10	-50	CH <sub>3</sub>	O	1742 1700	2.04(s,CH <sub>3</sub> )
	-51	H <sub>2</sub> C	S	1706 1581	3.64(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.60(s,-CH=) d-DMSO
	-52	"	S	1700 1586	2.80(s,CH <sub>3</sub> ×2) d-DMSO
15	-53	"	S	1702 1581	3.88(s,-CH <sub>2</sub> -) 4.79(AB-d,1H) 4.86(AB-d,1H) d-DMSO
	-54	"	S	1709 1578	3.71(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.56(s,-CH=)
	-55	"	S	1703 1591	3.82(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.59(s,-CH=) d-DMSO
20	-56	H <sub>2</sub> C	S	1703	3.68(s,-CH <sub>2</sub> -)

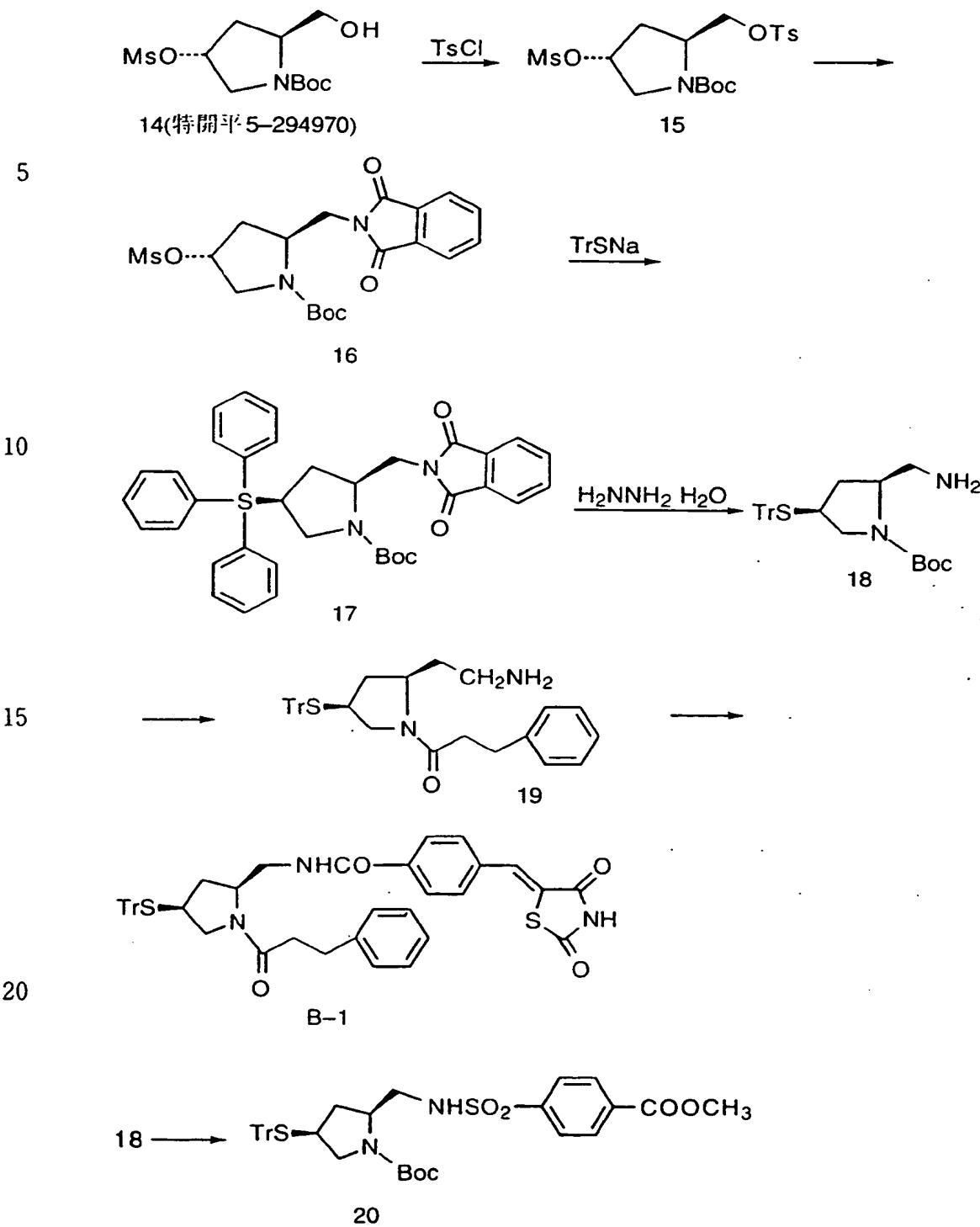
56

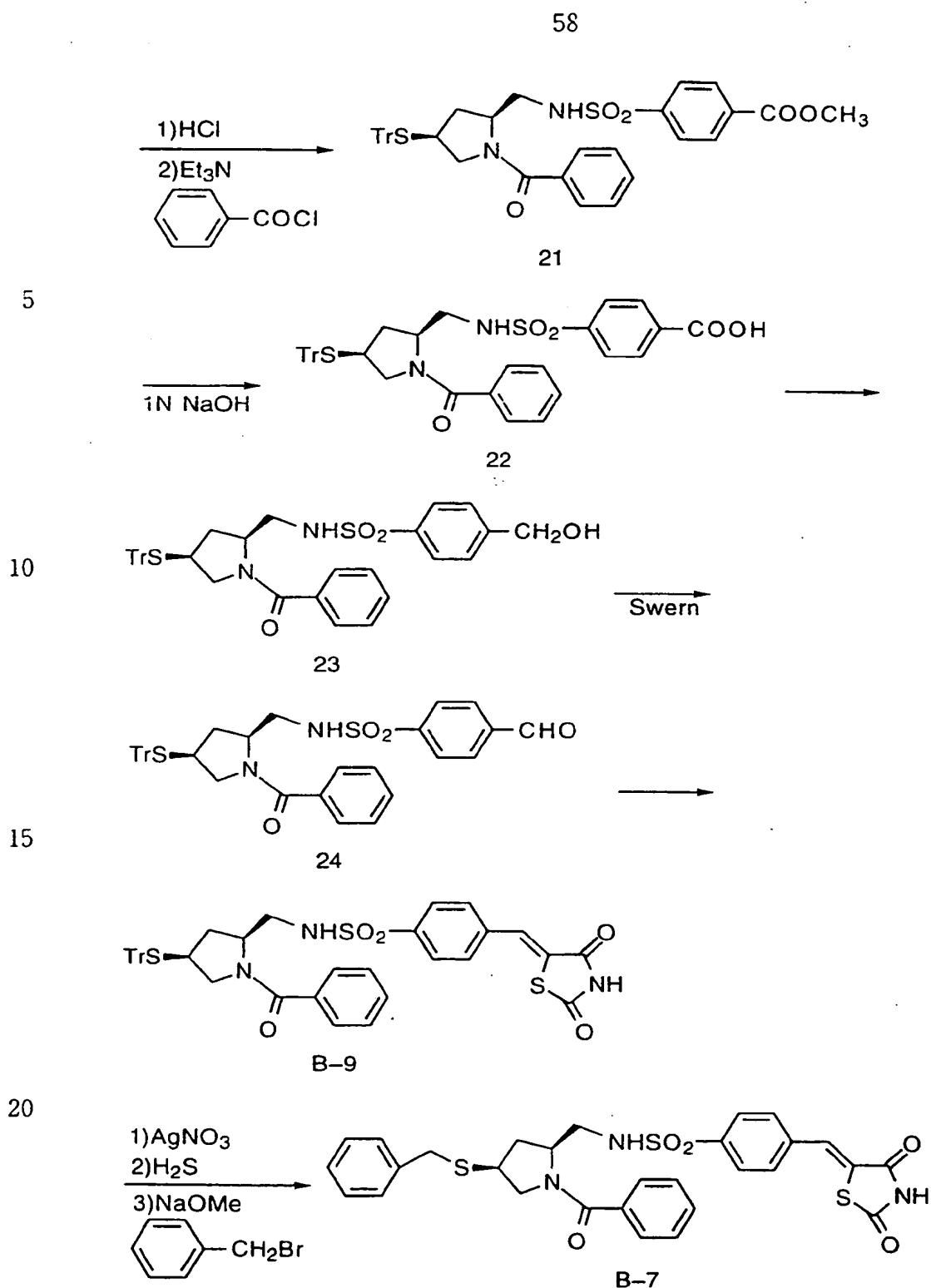
A 表-5

	$\text{Y}^1-\text{Y}^2$	$\text{R}^1$	$\text{X}_2$	B	E	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR(DMSO ppm)
A-57				S	S	1719 1694 1591	3.76(s,-CH <sub>2</sub> ) 10.40(s,NH)
5	-58	"	"	S	S	1703 1584	3.77(s,-CH <sub>2</sub> ) 10.41(s,NH)
	-59	"	"	S	S	1686 1588	2.20(s,CH <sub>3</sub> ) 2.46(s,CH <sub>3</sub> ) 3.80(s,-CH <sub>2</sub> ) 7.59(s,-CH=)
	-60	"		S	S	1711 1600 1537	3.75(s,-CH <sub>2</sub> ) 8.41(s,-CH= x1/2) 8.45(s,-CH= x1/2) CDCl <sub>3</sub>
10	-61 "	"	"	S	O	1749 1714 1619	3.77(s,-CH <sub>2</sub> ) 8.35(s,-CH=) CDCl <sub>3</sub>
	-62			S	O	1753 1665 1594	1.41(s,-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 6.42(s,NH) CDCl <sub>3</sub>
	-63	"	"	S	O	1752 1672 1594	6.70(s,NH) 10.30(s,NH)

15

20

実施例 2 (B<sub>1</sub> 法)



## (1) 14 → 15

原料44.38 g (150 mmol)の塩化メチレン170ml溶液にトリエチルアミン25ml (1.2150 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド28.6 g (150 mmol)及びジメチルアミノピリジン0.91 g (0.05×150 mmol)を氷冷下に加える。室温で5夜攪拌後、1N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると、ガム状のトシリル体43.4を得る。収率64.4%。1部をベンゼンより凍結乾燥し、元素分析を行った。

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> · 0.4C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

10 計算値: C; 50.96 H; 6.16 N; 2.91 S; 13.34

実験値 C; 50.88 H; 6.21 N; 3.11 S; 13.31

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1760, 1692, 1600

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.41(s, 9H), 2.45(s, 3H), 3.03(s, 3H), 5.19(br-s, 1H)

## (2) 15 → 16

15 原料43.4 g (96.5 mmol)のジメチルホルムアミド300ml溶液にポタシウムフタルイミド19.7 g を加え、60°Cにて6時間加熱攪拌する。水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。H<sub>2</sub>O洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると泡状の目的物27.16 gを得る。収率66.3%。1部をベンゼンより凍結乾燥し、元素分析を行った。

元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S · 0.1C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

計算値: C; 54.46 H; 5.74 N; 6.48 S; 7.42

実験値: C; 54.75 H; 5.71 N; 6.08 S; 7.61

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1775, 1718, 1694

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.20-1.50(m, 9H), 3.02(s, 3H), 5.23(m, 1H)

(3) 16 → 17

窒素気流中、60%水素化ナトリウム3.3 g (1.3×64 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン100ml懸濁液に、トリフェニルメチルメルカプタン24.8 g (1.4×64 mmol)乾燥テトラヒドロフラン100ml溶液を氷冷、攪拌下に10分間で加える。更に10分間攪拌後、この溶液を原料27.16 g (64 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン100ml溶液中に、氷冷下で加える。室温で1夜攪拌後、水にあけ、酢酸エチルにて抽出する。H<sub>2</sub>O洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると、泡状の目的物30.22 gを得る。収率74.0%。1部をベンゼンより凍結乾燥し、元素分析を行った。

元素分析 (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.3C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

計算値 : C:74.18 H:6.06 N:4.46 S:5.10

15 実験値 : C:74.18 H:6.15 N:4.33 S:5.18

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1775, 1715, 1685

(4) 17 → 18

原料30.22 g (50 mmol)の塩化メチレン50ml及びメタノール300ml溶液に、ヒドラジンヒドарат4.85ml (2×50 mmol)を加え、65°Cにて5時間加熱する。その間塩化メチレンを留出させる。冷却後、塩化メチレン300mlを加え、析出している結晶を濾去する。濾液をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。塩化メチレン:メタノール=10:1にて溶出する部分を集めると泡状のアミン体23.7 g を

得る。収率100%。

(5) 19 → B-1

4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル) 安息香酸 1.

0.8 g (1.1 × 3.95 mmol) のジメチルホルムアミド 20 ml 濁液に、1  
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 8.3

5 3 mg (1.1 × 3.95 mmol)、次いで 1-ハイドロオキシベンゾトリアゾー  
ル 5.34 mg (3.95 mmol) を加え室温 10 分間攪拌する。ついで原料 2 g  
(3.95 mmol) のジメチルホルムアミド 6 ml 溶液を加え、1 夜攪拌する。

反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出し、2 N-HCl 1.5 %

10 NaHCO<sub>3</sub>、水にて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧濃縮し、得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン/酢酸エチル  
/ジクロロメタン = 1/2/0.58 にて溶出する部分を集め。ジクロロ  
メタン/エチルエーテルより再結晶を行うと分解点 164-165 °C の目的  
物 1.675 g を得る。57%

15 元素分析(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 1.1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>として)

計算値C:65.15 H:5.00 N:5.05

実験値C:65.25 H:5.07 N:5.13

IR(CHCl<sub>3</sub>) 3388, 1752, 1709, 1658, 1618, 1524, 1423

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.40-2.80 (m, 5H), 2.90 (t, J=5Hz, 2H),  
3.28 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.90-7.55 (m, 24H), 7.90 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)

(6) 18 → 20

このアミン体 8 g (16.85 mmol) の塩化メチレン 170 ml 溶液に、トリエチルア

5 ミン3.5ml(1.5×16.85 mmol)及びメチル-p-クロロスルホニルベンゾエート4.74 g(1.2×16.85 mmol)を加え、室温で1夜攪拌する。反応液を2N-HCl及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥をする。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=4:1にて溶出する部分を集めると、泡状のメチルエステル体10.18 gを得る。収率97.0%。

元素分析 (C<sub>3</sub>7H<sub>4</sub>0N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>として)

計算値 : C; 66.05 H; 5.99 N; 4.16 S; 9.53

実験値 C; 65.98 H; 5.99 N; 4.16 S; 9.36

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1728, 1673, 1598 (7) 20 → 21

10 メチルエステル体10.18 g(15.12 mmol)のメタノール150ml及び塩化メチレン10ml溶液に、塩酸27 gを氷冷下に加える。室温で10分後、減圧濃縮する。更にトルエンを加えて減圧濃縮を2回繰り返す。残渣の塩化メチレン150ml溶液に、トリエチルアミン6.3ml(3 x 15.12 mmol)、次いでベンゾイルクロリド1.93ml(1.1×15.12 mmol)を氷冷下に加える。室温にて1夜攪拌後、2N-HCl 15% NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥をする。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると、泡状の目的物9.9 gを得る。収率96.7%。1部をベンゼンにて凍結乾燥して元素分析を行った。

元素分析 (C<sub>3</sub>9H<sub>3</sub>6N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·0.2C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

20 計算値 : C; 69.73 H; 5.41 N; 4.05 S; 9.26

実験値 : C; 69.72 H; 5.55 N; 4.14 S; 8.90

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3202, 1728, 1614, 1577

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 3.95(s, -COOCH<sub>3</sub>), 4.10(m, 1H)

## (8) 21 → 22

原料メチルエステル9.4 g (13.9 mmol)のメタノール100ml溶液に、1N-KOH28ml (213.9 mmol)を加え、50°Cにて7時間加熱する。反応液を酢酸エチルの存在下に、2N-HClにて酸性にする。有機溶媒層をブラインにて洗浄後、減圧濃縮すると、泡状のカルボン酸9.2 gを得る。収率99.9%。1部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

元素分析 ( $C_{38}H_{34}N_2O_5S_2 \cdot 0.6C_6H_6, 0.5H_2O$ として)

計算値C:69.01 H:5.36 N:3.98 S:9.12

実験値: C:69.11 H:5.44 N:4.01 S:8.87

IR(CHCl<sub>3</sub>): 2500-3500br, 1703, 1601, 1571

## (9) 22 → 23

原料カルボン酸8.56 g (13.57 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン90ml溶液に、トリエチルアミン2ml (1.1×13.57 mmol)、次いでクロル炭酸エチル1.42ml (1.113.57 mmol)を氷冷下に加える。同温で30分間攪拌後、この溶液をソジウムボロンハイドライド1.28 g (2.5×13.57 mmol)を含む水30mlの懸濁液中に、氷冷下に注ぎ込む。同温1時間攪拌後、2N-HClを含む水-酢酸エチル中に加え、分配する。有機溶媒層をブラインで洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮をする。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:2にて溶出する部分を集めると、泡状のアルコール体7.70 gを得る。収率87.5%。1部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

元素分析 ( $C_{38}H_{36}N_2S_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ )

計算値: C:71.59 H:5.71 N:4.07 S:9.32

実験値 C;71.44 H;5.78 N;3.96 S;9.02

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 33610, 3380, 1616, 1576

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.54-2.05(m, 3H), 2.30-2.79(m, 3H), 2.90-3.03(m, 1H),

3.20-3.30(m, 1H), 4.09(m, N-CH-CO), 4.72(s, arom-CH<sub>2</sub>-),

5 6.00(br, 1H), 6.90-7.54(m, 22H), 7.76(d, J=8.5Hz, 2H)

(10) 23 → 24

オキザリルクロリド1.35ml(1.3×11.87 mmol)の塩化メチレン40ml溶液に、窒素気流中、-78°C、攪拌下にてジメチルスルホキシド2.2ml(2.6×11.86 mmol)塩化メチレン5ml溶液を5分間で加える。同温15分間攪拌後、原10 料7.70 g (11.87 mmol)の塩化メチレン20ml溶液を5分間で加える。更に15分間攪拌後、トリエチルアミン8.24ml(5×11.87 mmol)を加え、ゆっくり室温にまで上げる。反応液を2N-HCl、5%NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥をする。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付15 し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると、泡状のアルデヒド6.21 gを得る。収率80.9%。1部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

元素分析 (C<sub>3</sub>8H<sub>3</sub>4N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.6C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 0.3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 : C;71.47 H;5.51 N;4.01 S;9.17

実験値 : C;71.26 H;5.44 N;4.23 S;8.90

20 IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3381, 1709, 1616, 1577

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.60(m, 1H), 2.00(m, 1H), 2.33-2.78(m, 3H), 2.98(m,

1H), 3.35(m, 1H), 4.12(m, 1H), 6.58(m, 1H), 6.92-7.57(m, 20H), 7.90

-8.00(m, 2H), 10.02(s, 1H)

(11) 24 → B-9

上記(11)の化合物11から化合物12の製造と同様、Knoevenagel反応でB-9を得る。収率65.7%。

元素分析( $C_{41}H_{35}N_3S_3O_5 \cdot 0.3H_2O$ として)

5 計算値: C; 65.54 H; 4.78 N; 5.59 S; 12.80

実験値: C; 65.61 H; 4.92 N; 5.59 S; 12.59

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3388, 1754, 1710, 1609, 1574

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.56(m, 1H), 2.00(m, 1H), 2.35-2.84(m, 3H), 3.04(m,

1H), 3.36(m, 1H), 4.12(m, 1H), 6.10(m, 1H), 6.90-7.58(m, 22H),

10 7.71(s, 1H), 7.89(d, J=8Hz, 2H), 9.47(s, 1H)

実施例3 B法 (B-9 → B-7)

トリチルチオール体600mg(0.8mmol)のメタノール7ml及びテトラヒドロフラン2ml溶液にピリジン0.16ml(2.5×0.8mmol)を加え、氷冷下に攪拌する。これに硝酸銀313mg(2.3×0.8mmol)のメタノール1ml及び水1ml溶液を加える。10分間攪拌後、析出した結晶を濾取し、メタノール及びエチルエーテルで順次リーンスする。得られた銀塩の塩化メチレン15ml懸濁液に、氷冷、攪拌下に硫化水素ガスを10分間通じる。更に室温で30分間攪拌後、ハイフロースーパーセルを濾材にして硫化銀を濾去する。濾液を減圧濃縮すると、泡状のチオール体を得る。これを塩化メチレン7mlに溶かし、氷冷下に1N-ソジウムメチラートのメタノール溶液1.52ml(1.9×0.8mmol)を加え、5分後にベンジルプロマイド143μl(1.5×0.8mmol)を加える。30分間攪拌後、2N-HClを含む水-メチルエチルケトン中にあける。分配した後、有機溶媒層を水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥をする。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィーに付し、塩化メチレン:メタノール=25:1にて溶出する部分を集め、アセトニーヘキサンより再結晶すると、mp212-214°Cの目的物289mgを得る。

元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>として)

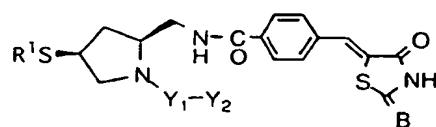
5 計算値: C; 58.67 H; 4.58 N; 7.08 S; 16.20

実験値: C; 58.57 H; 4.63 N; 7.00 S; 16.00

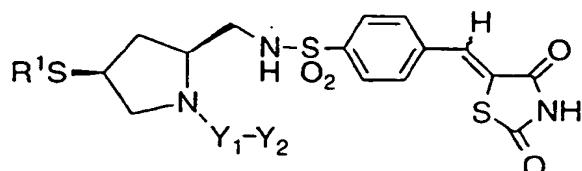
IR(Nujol): 3300, 1764, 1705, 1588, 1560, 1455

NMR(d-DMSO): 3.73(s, 2H), 4.15(m, 1H), 7.80(s, 1H)

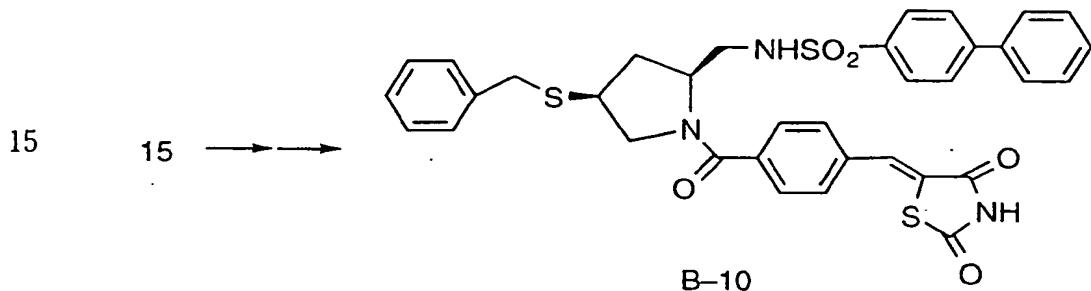
上記実施例2及び3と同様にして製造した化合物を B<sub>1</sub>表1及びB<sub>1</sub>表2  
10 に示す。

B<sub>1</sub>表1

	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	B	IR(CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
B-1	OC-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	O	1752 1709 1658	2.91(t, -CH <sub>2</sub> -) 7.89(s, -CH=)
-2	OC-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (tBu) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	1751 1709 1648 1579	1.34(s, tBu×2) 3.62(s, CH <sub>3</sub> ) 3.67(s, -CH <sub>2</sub> -)
-3	OC-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (tBu) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (tBu) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	O	1751 1709 1667	1.42(s, tBu×2) 4.88(s, -CH <sub>2</sub> -)
-4	OC-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> )-OCH <sub>3</sub>	-C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	O	1751 1710 1611	5.17(s, -CH <sub>2</sub> -) 7.78(s, -CH=)
-5	OC-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -COOCH <sub>3</sub>	S	1722 1655 1032 1576	3.86(s, CH <sub>3</sub> )
-6	-	H <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONH <sub>2</sub>	S	1703 1639 1563	3.77(s, -CH <sub>2</sub> -)
				Nujol	d-DMSO

B<sub>1</sub> 表-2

	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	IR(Nujol cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
5	B-7 OC(=O)c6ccccc6	H <sub>2</sub> C(=O)c6ccccc6	1764 1705 1588	3.74(s,-CH <sub>2</sub> -) d-DMSO
	-8	-C(=O)c6ccccc6 <sub>2</sub>	1748 1706 1605	5.35(s,-CH<)
10	-9	-C(=O)c6ccccc6 <sub>3</sub>	1754 1710 1574	7.71(s,-CH=)

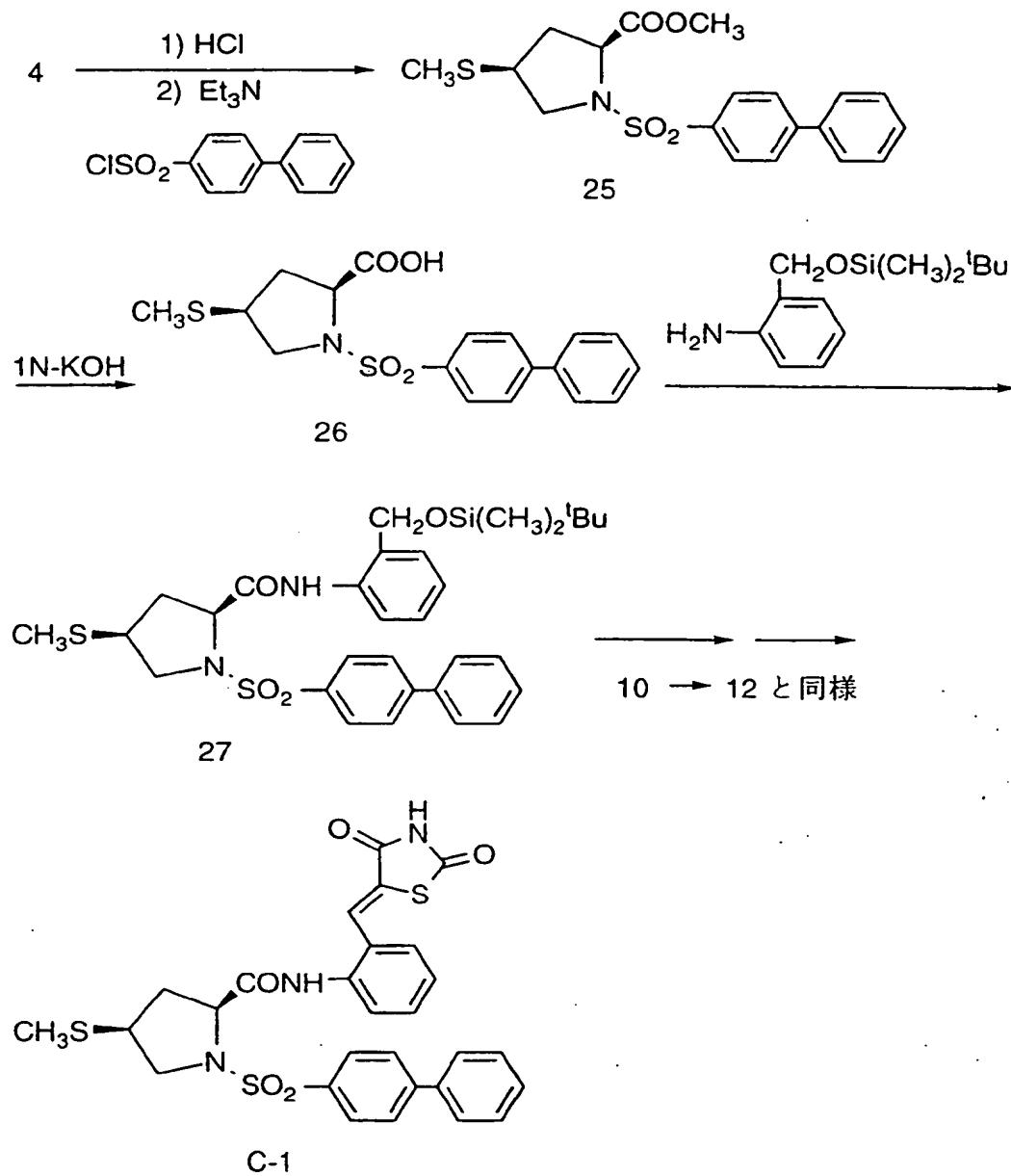
実施例4 B<sub>2</sub>法

上記実施例2と同様にして製造した化合物をB<sub>2</sub>表に示す。

B<sub>2</sub> 表-1

69

## 実施例5 C法



(1) 4 → 25

原料メチルエステル7.53 g (27.35 mmol)の酢酸エチル15ml溶液に、氷冷下  
5 にて4N-HCl 34.2ml (5×27.35 mmol)を加え、室温で2時間攪拌する。減圧下

に塩酸ガスを除去し、エチルエーテル及びヘキサンを加える。析出した結晶を濾取し、エチルエーテルにてリーンスすると、5.42 g の塩酸塩が得られる。この塩酸塩2.0 g (9.4 mmol)の塩化メチレン40ml溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン4ml (3×9.4 mmol)、次いでp-フェニルベンゼンスルホニルクロリド3.73 g (1.1×9.4 mmol)を加え、室温2時間攪拌する。反応液を2N-HCl、5% - NaHCO<sub>3</sub>、及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮をする。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集め、ベンゼン/ヘキサンより再結晶すると、mp95.5-97.5°Cの目的物3.64 gを得る。収率98.9%。

10 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として)

計算値: C; 58.29 H; 5.41 N; 3.58 S; 16.38  
実験値 C; 58.24 H; 5.43 N; 3.57 S; 16.40  
IR(Nujol): 1735, 1697, 1594, 1562, 1480, 1460, 1439  
NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.03(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.54(m, 1H), 3.02(m, 1H),  
15 3.27(d. d, J=8.6, 10.6Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.90(d. d, J=7.2,  
10.6Hz, 1H), 4.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 3H), 7.57-7.66(m,  
2H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.92-8.01(m, 1H)

(2) 25 → 26

メチルエステル3.64 g (9.3 mmol)のメタノール20ml及びジメチルスルホキサイド10ml混液に1N-KOH 19ml (2×9.3 mmol)を加え、室温で2時間攪拌する。酢酸エチルの存在下に、2N-HClで酸性にし、分配する。ブラインで洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮をすると定量的にカルボン酸を得る。

20 (3) 26 → 27

原料755mg(2 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン5ml溶液に、トリエチルアミン0.42ml(3 mmol)、次いでイソブチルクロロカーボネート328mg(2.4 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン1ml溶液を氷冷下に加える。20分間攪拌後、2-ト-  
ープチルジメチルシリルオキシメチルアニリン950mg(4 mmol)を加え、室温  
5 で2時間攪拌する。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出、2N-HCl、5%  
-NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮をする。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1にて溶出する部分を集めると1gの目的物を得る。収率84.2%。  
元素分析 (C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Siとして)

10 計算値: C; 62.38 H; 6.75 N; 4.69 S; 10.74

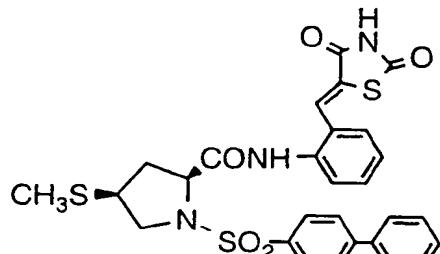
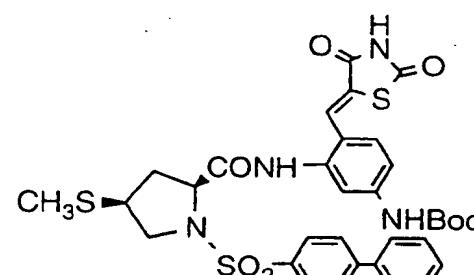
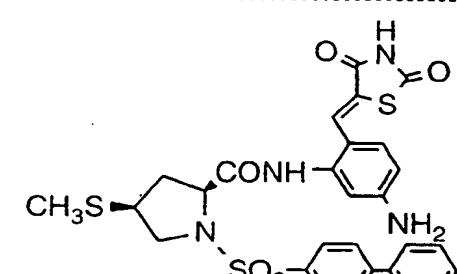
実験値: C; 62.29 H; 6.68 N; 4.74 S; 10.75

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3332, 1678, 1591, 1525, 1453, 1358, 1164, 1133

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.11(s, 3H), 0.17(s, 3H), 0.94(s, 9H), 2.06(s, 3H); 2.15  
-2.43(m, 2H), 2.87(t, t, J=6.6, 6.6Hz, 1H), 3.52(d, d, J=11.6,  
6.6Hz, 1H), 3.85(d, d, J=11.6, 7.0Hz, 1H), 4.24(d, d, J=8.2, 6.4Hz,  
1H), 4.74(d, J=13.0Hz, 1H), 4.97(d, J=13.0Hz, 1H), 7.05-8.05(m,  
13H), 9.48(brs, 1H)

次いで、実施例1.(10)及び(12)と同様にして目的の化合物C-1を得る。該化合物C-1及び、同様にして製造した化合物をC表に示す。

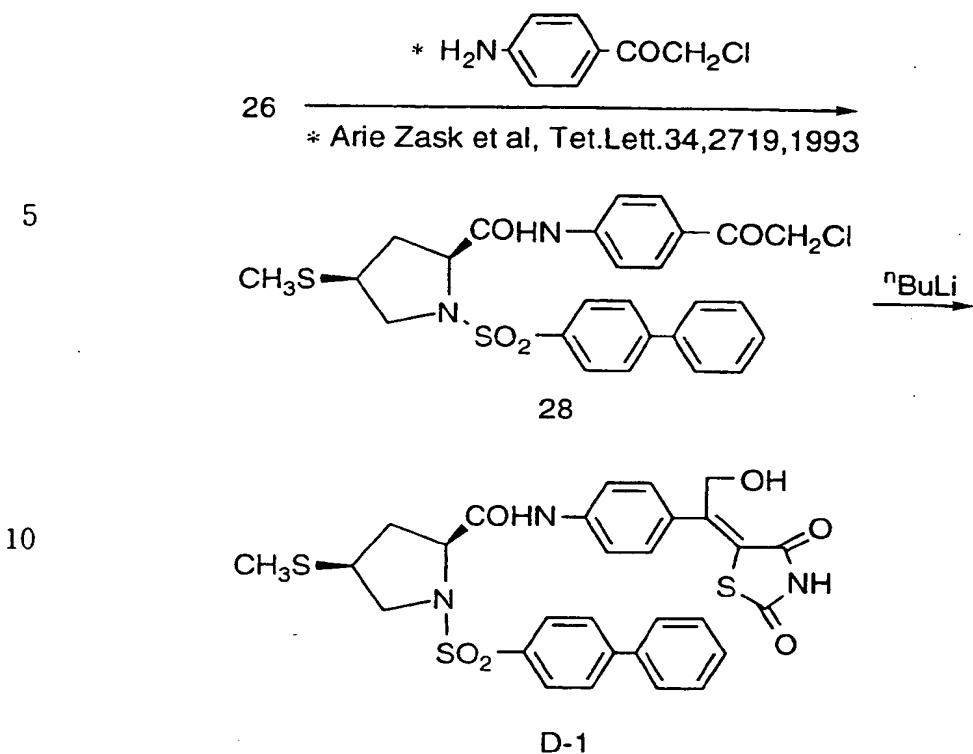
C表-1

			IR(KBr cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
5	C-1		1745 1704 1596	2.11(s,CH <sub>3</sub> )
10	-2		1743 1704 1609 1542	1.55(s, <sup>t</sup> Bu) 2.09(s,CH <sub>3</sub> ) 7.80(s,-CH=)
15	-3		1742 1701 1609 1544	2.05(s,CH <sub>3</sub> )

C表-2

			IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3$ ppm)
5	C-4		1751 1705 1612 1572	3.92(s,-CH <sub>3</sub> ) 5.30(s,-CH<)
10	-5		1741 1709 1613 1573	3.66(s,-CH <sub>3</sub> ) 5.29(s,-CH<) 7.80(s,-CH=)
15	-6		1742 1703 1610 1571	5.55(s,-CH=) DMSO

## 実施例6 D法



15

(1) 26  $\rightarrow$  28

原料3.5 g (9.3 mmol)の塩化メチレン35ml溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン2.85ml (9.3 mmol)及びイソブチルクロロカーボネート1.33ml (1.1×9.3 mmol)加え、20分間攪拌する。次いで、4-アミノ-2-クロロアセトフェノン1.74 g (1.1×9.3 mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液を加え、室温で1夜攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、2N-HCl、5% - NaHCO<sub>3</sub>及びH<sub>2</sub>Oにて順次洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮をする。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分

を集め、アセトン/エチルエーテルより再結晶するとmp131-134°Cの目的物2.185gを得る。収率44.4%。

元素分析 ( $C_{26}H_{25}N_2O_4S_2Cl$ として)

計算値: C; 59.03 H; 4.76 N; 5.29 S; 12.12 Cl; 6.70

5 実験値: C; 58.99 H; 4.83 N; 5.27 S; 12.11 Cl; 6.61

IR(Nujol): 3358, 1707, 1693, 1595, 1560, 1521, 1480, 1459

NMR( $CDCl_3$ ): 2.07(s, 3H), 2.20(m, 1H), 2.43(m, 1H), 3.07(m, 1H), 3.65(m, 1H), 4.23(d, d,  $J=6, 8$ Hz, 1H), 4.70(s, 3H), 7.40-8.00(m, 13H), 9.02(s, 1H)

10 (2) 28 → D-1

2, 4-チアゾリジンジオン470mg(4 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン24ml溶液に、1.62mol n-ブチルリチウムのヘキサン溶液4.94ml(2×4 mmol)を、-78°C下アルゴン気流中で加える。0°Cにて30分間攪拌後、再度-78°C下、原料2.12(5 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン8ml溶液を3分間で加える。室温1夜攪拌後、2N-HClを含む水-塩化メチレン中にあけ分配する。水洗、 $Na_2SO_4$ 乾燥後減圧濃縮をする。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン:酢酸エチル=3:1にて溶出する部分を集め。塩化メチレン-エチルエーテルにて粉末化すると408mgの目的物を得る。収率16.7%。

元素分析 ( $C_{29}H_{27}N_3S_3O_6 \cdot 0.2(C_2H_5)_2$ として)

20 計算値: C; 57.31 H; 4.68 N; 6.73 S; 15.40

実験値: C; 57.11 H; 4.58 N; 6.64 S; 15.14

IR(Nujol): 3460, 3336, 1736, 1696, 1594, 1560, 1523, 1479

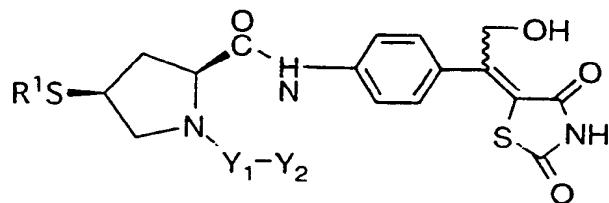
NMR( $CDCl_3$ ): 2.03(s, 3/2H), 2.05(s, 3/2H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.93(m,

1H), 3.30-3.57 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.23 (t,  $J=7$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 7.16 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.40-7.65 (m, 7H), 7.78 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.93 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 8.94 (s, 1H) 9.09 (s, 1H)

上記と同様にして得られた化合物をD表に示す。

5

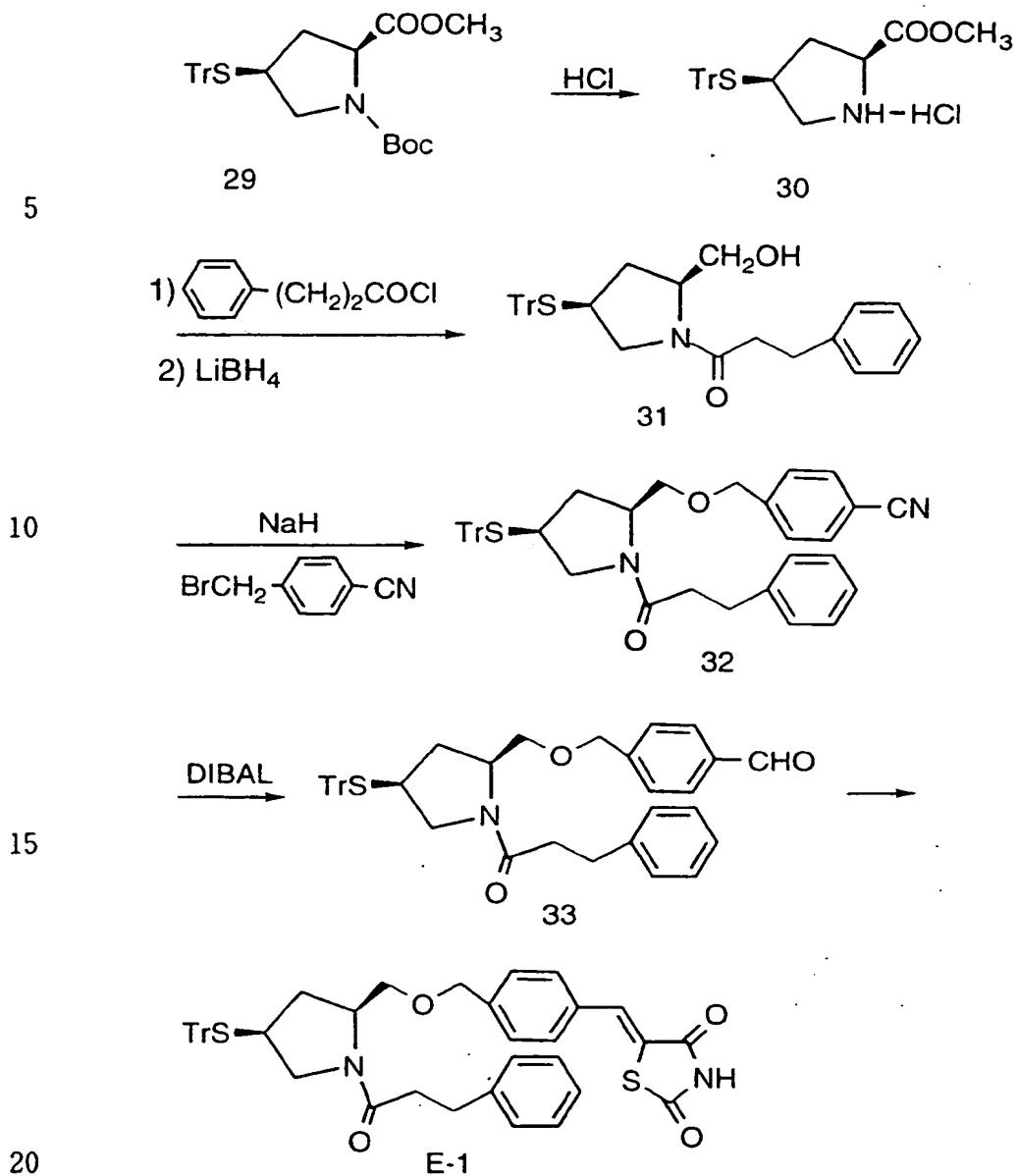
D表

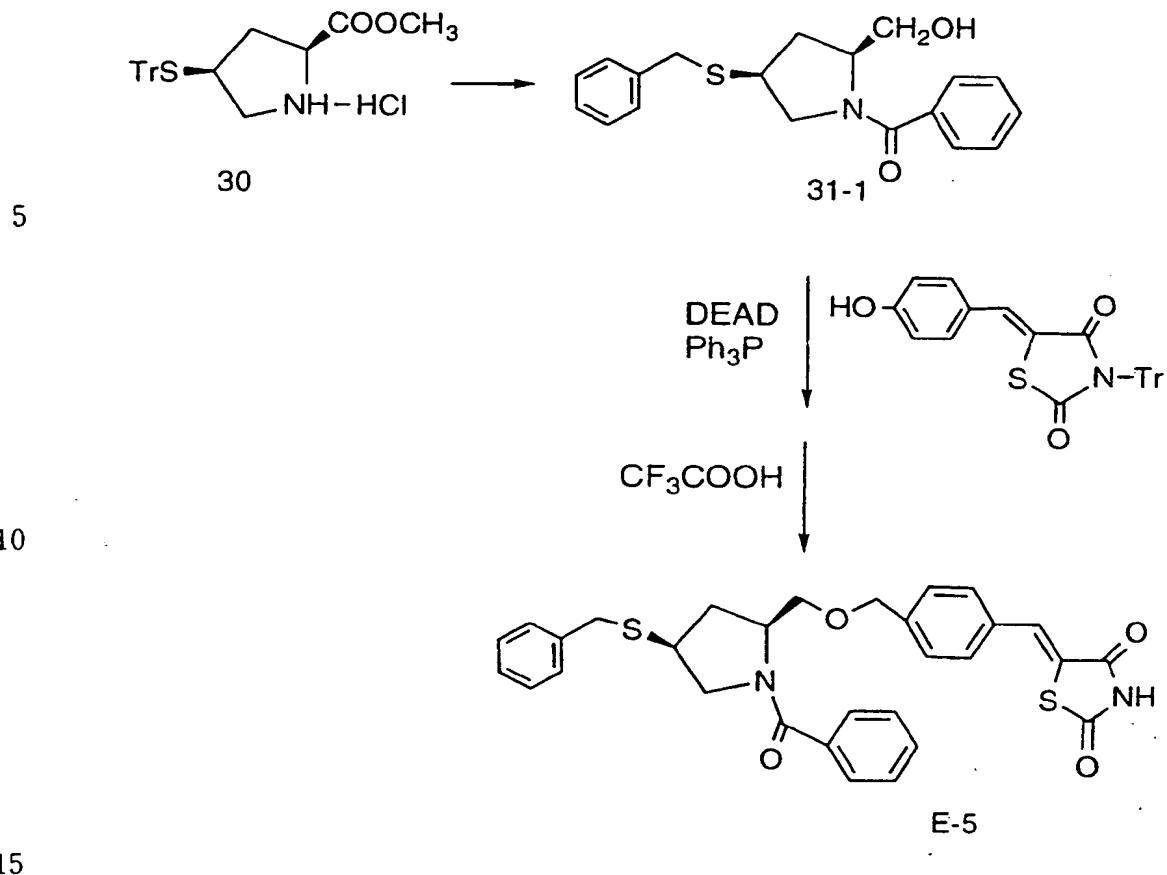


10

$Y_1-Y_2$	$R^1$	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3$ ppm)
D-1	CH <sub>3</sub>	1736 1696 1594	2.08(s, $\text{CH}_3$ ) 4.82(d, $-\text{CH}_2-$ )
-2 "		1734 1693 1593	3.68(s, $-\text{CH}_2-$ ) 4.81(d, $-\text{CH}_2-$ )
-3	"	1734 1690 1630 1599	3.57(s, $-\text{CH}_2-\times 1/2$ ) 3.75(d, $-\text{CH}_2-\times 1/2$ ) 4.75(d, $-\text{CH}_2-$ )

15

実施例 7 E<sub>1</sub> 法



(1) 29 → 26

特開平5-294970号(USP 5317016)明細書記載の化合物(29) 5.036g(10 mmol)を12ml のメタノール及び 30mlのジクロロメタンに溶解し、N<sub>2</sub>ガス中氷冷下攪拌しながら、3.66M-HCl/MeOH 55ml(0.2mol)を加え、室温で 5 時間攪拌した。冷蔵庫中で 63時間放置した後、減圧濃縮した。次いで乾燥したトルエンで共沸乾燥し、定量的に目的物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.78–1.93 (1H, m), 2.05–2.30 (1H, m), 3.02 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.18 (1H, bs), 7.18–7.45 (15H, m), 8.78 (1H, bs), 10.88 (1H, bs)

(2) 30 → 31

上記で得た塩酸塩 (26) 4.78g(10.885 mmol) の乾燥ジクロロメタン20ml 溶液に、N<sub>2</sub>気流中氷冷攪拌下、TEA (トリエチルアミン) 3.6ml(26 mmol) 、次いで3-フェニルプロピオニルクロリド 1.94ml(13 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。氷水中に注入し、ジクロロメタン抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮をする。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン-酢酸エチルにて溶出する部分を集めると 5.27gの目的物を得た。収率90.6%。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.66-1.82(1H, m), 2.22-2.37(3H, m), 2.51-2.56(1H, m), 2.73-2.99(4H, m), 3.70(3H, s), 4.16(1H, t, J=8.6Hz), 7.18-7.46(20H, m)

得られたエステル体 5.27g(9.84 mmol)を乾燥した 33ml のテトラヒドロフランに溶解し、N<sub>2</sub>ガス中、氷冷下、攪拌しながらリチウムボロンハイドライド(321mg, 14.8 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。塩化アンモニウムを含む氷水中に注入し、酢酸エチル抽出、食塩水洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー付し、トルエン-酢酸エチルにて溶出する部分を集め、エーテル-ペンタンより再結晶するとmp108-112℃の目的物4.68gを得た。収率93.7%。

元素分析 (C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Sとして)

計算値: C, 78.07; H, 6.55; N, 2.76; S, 6.32

実験値: C, 78.06; H, 6.68; N, 2.79; S, 6.19

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3328, 1616

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25-1.42(1H, m), 2.12-2.26(3H, m), 2.35-2.86(5H, m), 3.40-3.62 (2H, m), 3.85-3.99(1H, m), 7.14-7.46(20H, m)

(3) 31 → 32

上記で得た原料254mg(0.5 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン 3ml溶液に、  
N<sub>2</sub>気流中-70 ℃ 搅拌下にて水素化ナトリウム(60%, 30mg, 0.75 mmol)を加  
える。室温で 30 分搅拌後、再び -70 ℃ に冷却、搅拌しながら  $\alpha$ -プロモ-  
p-トルニトリル 147mg(0.75 mmol)を加え、更に室温で 18時間搅拌する。反  
応液を水にあけ酢酸エチル抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮  
し、得られた残渣をエーテル-ペンタンにて結晶化し、195mg(mp83-85℃)を得  
た。母液は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチ  
ル溶出)に付し、エーテル-ペンタンにて結晶化させると61mgの目的物を得  
た。収率82%。

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2224, 1630

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.84-2.00(1H, m), 2.11-2.27(2H, m), 2.31-2.39(2H, m), 2.55-  
2.82 (4H, m), 3.54-3.69(2H, m), 4.00-4.12(1H, m), 4.50(2H, s), 7.15-  
7.63(20H, m)

(4) 32 → 33

上記で得た原料(32) 480mg(0.771 mmol) を乾燥した 3ml のトルエンに溶  
解し N<sub>2</sub>ガス中氷冷下搅拌しながら、1M-ジイソブチルアルミニウムハイ  
ドライドのヘキサン溶液1.62ml(1.62 mmol) を加えた後、室温で 17 時間搅  
拌後更に 50℃ で 1 時間加温搅拌する。氷水中 (1N-HCl, 3.3ml含有、pH4-  
5) に注入し酢酸エチル抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮得  
られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチ  
ル 溶出)に付し、106mg(22%, 粉末) を得た。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1697, 1626, 1609

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.53-1.63(1H, m), 1.86-2.03(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.28-

2.63 (1H, m), 2.50-2.95 (5H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.05 (1H, bs), 4.54 (2H, s),  
7.10-7.50 (22H, m), 7.82-7.87 (2H, m), 10.00 (1H, s)

(5) 33 → E-1

上記で得た原料(33) 95mg(0.152 mmol) の乾燥 トルエン2.6ml 溶液に、  
5 0.1M ピペリジンのトルエン溶液119μl (0.075 mmol) 、0.1M 酢酸のトル  
エン溶液119μl (0.075 mmol) と2,4-チアゾリジンジオン27mg(0.228  
mmol) を加え、14 時間加熱還流した。氷水中に注入し、酢酸エチル抽出、水  
洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル溶出) に付し、65mg(59%, 泡状  
10 ) の目的物を得た。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3386, 2858, 2756, 1742, 1702, 1619, 1604

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.86-2.02 (1H, m), 2.13-2.91 (8H, m), 3.53-3.70 (2H, m), 4.03-  
4.15 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.13-7.47 (24H, m), 7.76 (1H, s), 9.51 (1H, s)

(6) 31-1 → E-5

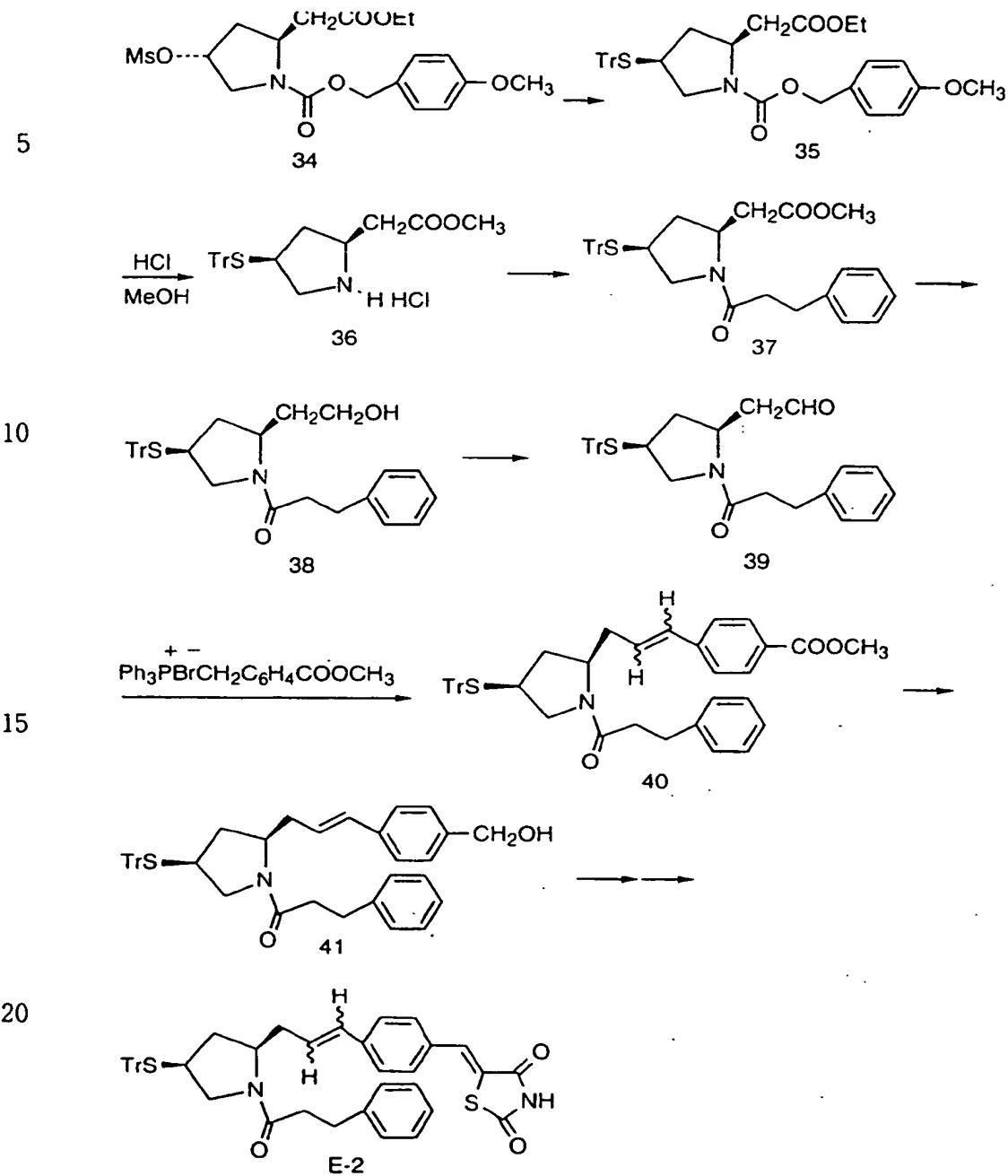
15 上記実施例1に従って調製した化合物(31-1) 98mg (0.3 mmol) 、化  
合物(31-2) 175mg (0.38 mmol) およびトリフェニルホスフィン88mg (0.33 mmol) のTHF 5ml 溶液にジエチルアゾカルボキシレート(DEAD) 50μl (0.32 mmol) を氷冷下滴下した。10 分間同温度で攪拌後、室温にし、さ  
らに一夜攪拌を続けた。溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム  
20 クロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル(10:1) 溶出) に付しエー  
テル体を56mg (24%) 得た。これをジクロロメタン2mlに溶かし、トリフルオ  
ロ酢酸0.1ml (1.3 mmol) を氷冷下加え、1時間攪拌し、さらに室温で2時  
間攪拌を続けた。溶媒を減圧で留去した後、分取し、薄層クロマトグラ

フィー (ジクロロメタン-酢酸エチル (3:1) 展開) に付し目的物を30mg (78%) 得た。

IR(KBr) : 1739, 1700, 1596, 1509

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.95-2.18(1H, m), 2.40-2.59(1H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.20-  
5 3.55(2H, m), 3.72(2H, s), 4.25-4.65(3H, m), 7.00-7.50(14H, m), 7.56(1H, s)  
8.55-8.75(1H, brs)

## 実施例 8 E-2 法



## (1) 34 → 35

水素化ナトリウム1.129g(60%, 28.2 mmol)を乾燥した26mlのテトラヒドロフランに懸濁しN<sub>2</sub>ガス中氷冷下搅拌しながらトリフェニルメチルメルカプタン8.4g(30.4 mmol)のテトラヒドロフラン26ml溶液を加える。次いで5原料(34)9.02g(21.72 mmol)のテトラヒドロフラン26ml溶液を加え室温で21時間搅拌する。反応液を氷水中に注入し酢酸エチル抽出、食塩水洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル溶出)に付し、8.44g(65%)の化合物(35)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.48-1.65(1H, m), 2.37(2H, q, J=7.0Hz), 2.68-3.25(4H, m), 3.78-3.96(1H, m), 3.84(3H, s), 4.05-4.15(2H, m), 4.84-5.08(2H, m), 6.80-6.95(2H, m), 7.20-7.45(17H, m)

## (2) 35 → 36

化合物(35)5.861g(9.84 mmol)を化合物(30)の合成と全く同様に反応処理し、定量的に化合物(36)を得た。得られた化合物(36)は、乾燥したトルエンで共沸乾燥し、化合物(37)の合成に用いた。

## (3) 36 → 37

上記で得られた残渣化合物(36)(9.84 mmol)を化合物(31)の合成と全く同様に反応処理し、収率97%で化合物(37)を得た。

20 IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1731, 1631

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.52-1.68(1H, m), 2.10-3.08(10H, m), 3.65(3H, s), 4.07-4.1(1H, m), 7.12-7.47(20H, m)

## (4) 37 → 38

上記で得られた泡状化合物(37) 1.774g (3.23 mmol)を化合物(31)の合成と全く同様に還元処理し、化合物(38)を得た。収率55%。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3396, 1616

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43-1.58(2H, m), 1.64-1.86(1H, m), 2.13-2.21(2H, m), 2.39-  
5 2.59(2H, m), 2.67-2.83(4H, m), 2.93(1H, bs), 3.24-3.51(2H, m), 4.23(1H, bs),  
7.12-7.45(20H, m)

(5) 38 → 39

ジメチルスルホキシド371μl(5.23 mmol)の乾燥ジクロロメタン1.2ml溶液に、N<sub>2</sub>ガス中-45℃に冷却攪拌下、オキザリルクロリド227μl(2.6  
10 mmol)のジクロロメタン3.6ml溶液を加え、-45℃で45分間攪拌する。次いで原料化合物(38) 961mg(1.84 mmol)のジクロロメタン1.2ml溶液を10分間で加え、同温で45分間攪拌する。トリエチルアミン1.28ml(9.2 mmol)のジクロロメタン1.2ml溶液を加え、室温で1夜放置後、反応液を希塩酸洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル溶出)に付し、目的化合物690mg  
15 を得た。収率72%。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1718, 1629

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.41-1.61(2H, m), 2.12-2.20(2H, m), 2.32-2.82(6H, m), 2.95-  
20 3.07(1H, m), 4.06-4.20(1H, m), 7.13-7.49(20H, m), 9.69(1H, s)

(6) 39 → 40

上記で得た原料312mg(0.6 mol)のエタノール7ml溶液に、N<sub>2</sub>ガス中攪拌しながら、別途に合成したメチル-4-(プロモトリフェニルホスホニウムメチル)ベンゾエート、442mg(0.9 mmol)とトリエチルアミン251μl(1.8 mmol)

を加え 14 時間加熱還流した。反応液を氷水中に注入し酢酸エチル抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧濃縮し得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル 溶出) に付し目的物を E 体及び Z 体の混合物として 269mg 得た。収率 69%。

5 IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1713, 1628

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40-1.69(1H, m), 2.11-3.00(10H, m), 3.91(3H, s), 3.90-4.0(1H, m), 5.51-5.64 & 6.07-6.22 & 6.40-6.55(2H, m, E & Z mix), 7.15-7.49(22H, m), 7.96-8.02(2H, m) (7) 40 → 41

上記で得た原料(40) 239mg(0.367 mmol)をリチウムボロヒドリド 80mg(10 mmol)を用いて (27, 34) の合成と全く同様に還元処理し目的物(41)を E 体及び Z 体の混合物として 158mg 得た。収率 69%。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3596, 3408, 1626

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.44-1.65(1H, m), 2.09-2.95(10H, m), 3.89-4.03(1H, m), 4.67(2H, s), 5.39-5.53 & 5.94-6.10 & 6.36-6.52(2H, m, E & Z mix), 7.11-7.44(24H, m)

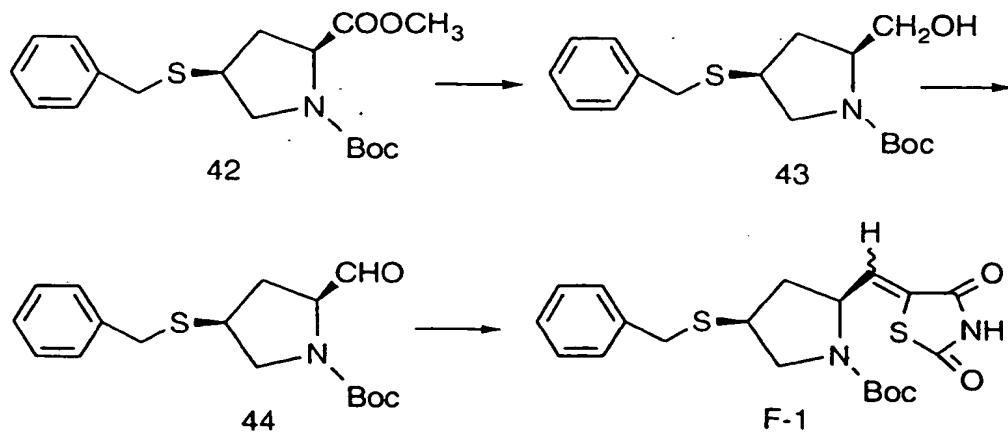
次いで、得られた化合物(41)を実施例 1 と同様に処理し、目的化合物 E-2 を得た。

上記実施例 7 及び 8 と同様にして製造した化合物を E 表に示す。

E表

		IR(cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
E-1		1742 1702 1619 1604 CHCl <sub>3</sub>	4.50(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.76(s,-CH=)
-2		1743 1703 1622 1600 CHCl <sub>3</sub>	5.60(m,-CH=) 6.48(d,-CH=) 7.72(s,-CH=)
-3		1740 1701 1619 1601 Nujol	7.78(s,-CH=)
-4		1740 1700 1620 1600 Nujol	5.13(s,-CH<)- 7.79(s,-CH=)
-5		1739 1700 1596 Nujol	3.72(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.56(s,-CH=)

## 実施例 9 F 法



(1) 4 2 → 4 3

メチルエステル632mg(1.80 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン20ml溶液に、リチウムポロヒドリド59mg(1.5×1.8 mmol)を氷冷、攪拌下に加える。同温30分間攪拌後、更に室温4時間攪拌する。反応液にメタノール0.5ml、次いで水50mlを氷冷下に加える。10%塩酸でpH2に調整した後、酢酸エチルにて抽出する。水、ブラインで洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1にて溶出する部分を集め、アルコール体578mgを得た。収率99.3%。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44(s, 9H), 2.30(m, 1H), 3.01(m, 1H), 3.63(m, 3H), 3.76(s, 2H)

10 , 3.90(m, 1H), 4.80(br. s, 1H), 7.31(m, 5H) (2) 4 3 → 4 4

アルコール体1.08gのジメチルスルホキシド2ml溶液に、トリエチルアミン1.5mlを氷冷下に加える。次いで三酸化硫黄-ピリジン コンプレックス1.63gジメチルスルホキサイド15ml溶液を加える。室温20分間攪拌後、酢酸エチル200mlで希釈する。分配後、水、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1にて溶出する部分を集め、アルデヒド体を607mg得た。収率56.3%。

次いで原料363mgを回収した。(33.4%)

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

20 計算値 : C:62.82 H:7.26 N:4.31 S:9.86

実験値 : C:62.99 H:7.33 N:4.34 S:9.81

IR(Film) : 1732, 1696, 1394, 1255, 1163, 1117

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44(s, 9×5/8H), 1.47(s, 3/8H), 2.12(m, 1H), 2.37(m, 1H),

3.18(m, 1H), 3.29(m, 3/8H), 3.42(d, d, J=4.2, 11.7Hz, 5/8H), 3.56-3.77(m, 3H),  
4.03(m, 5/6H), 4.14(m, 3/8H), 7.22-7.37(m, 5H), 9.61(d, J=2.1Hz, 5/8H),  
9.66(d, J=1.5Hz, 3/8H)

(3) 44 → F-1

5 アルデヒド570mg、ローダニン240mg、1M-酢酸(トルエン溶液)0.1ml及び1M  
ピペリジン(トルエン溶液)0.1mlのトルエン25ml混合液を、3時間加熱還流し  
た。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1にて溶出する部分を集め、目的物  
597mgを得た。収率77.1%。

10 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>·0.4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値: C;54.13 H;5.63 N;6.31 S;21.67

実験値: C;54.17 H;5.56 N;6.36 S;21.77

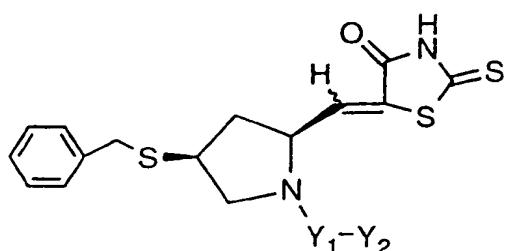
IR(KBr): 3439, 1728, 1699, 1631, 1392, 1207

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.30-1.55(m, 9H), 1.71(m, 1/2H), 1.95(m, 1/2H), 2.10(m, 1/2),  
2.48(m, 1/2H), 2.98-3.34(m, 2H), 4.40-4.00(m, 1H), 3.75(s, 1/2H), 3.76(s, 1/  
2H), 4.30-4.80(m, 1H), 6.76(d, J=5.4Hz, 1/2H), 6.89(d, J=6.1Hz, 1/2H),  
7.31(m, 5H), 9.60(br. s, 1H)

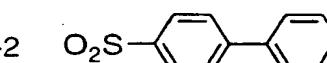
上記実施例9と同様にして製造した化合物をF表に示す。

90

F表

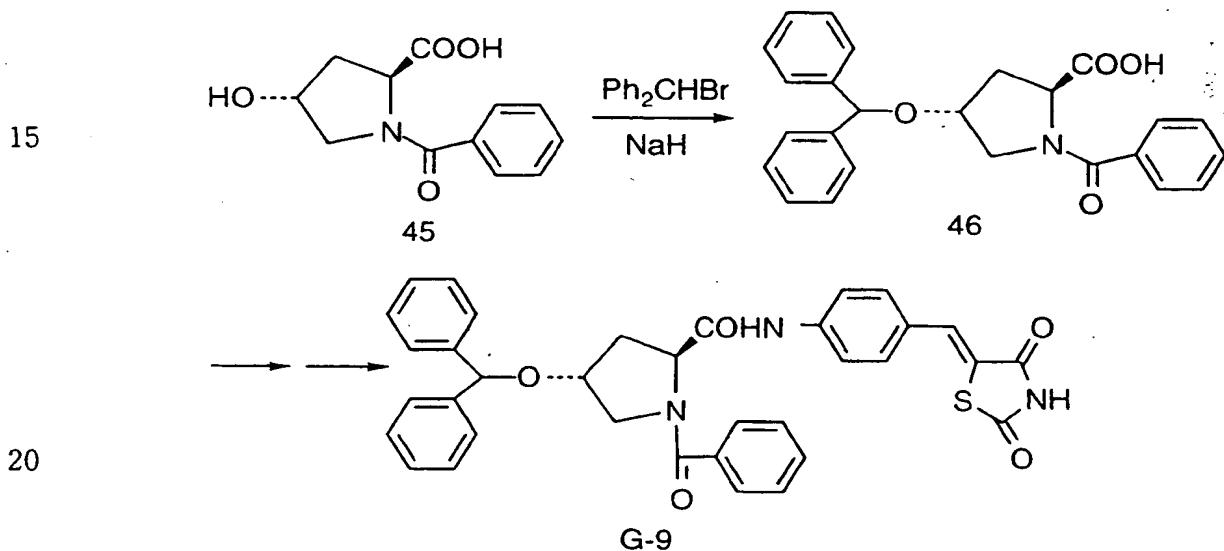


5

	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	IR(KBr cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
F-1	COO <sup>t</sup> Bu	1728 1699 1631	3.75(s,-CH <sub>2</sub> -X1/2) 3.76(s,-CH <sub>2</sub> -X1/2) 6.76(s,-CH=X1/2) 6.89(s,-CH=X1/2)
-2	O <sub>2</sub> S- 	1727 1630	3.64(s,-CH <sub>2</sub> -X1/2) 3.66(s,-CH <sub>2</sub> -X1/2) 4.29(s,-CH=X1/2) 4.43(s,-CH=X1/2)

10

## 実施例 10 G 法



(1) 45 → 46

原料5.34g(22.7 mmol)のジメチルホルムアミド23ml溶液に、窒素気流中、氷冷下にブロモジフェニルメタン6.73g(1.2×22.7 mmol)、次いで60%水素化

ナトリウム1.81g(2×22.7 mmol)を加え、室温1夜攪拌する。水を加えた後、エチルエーテルにて洗浄する。水層を酢酸エチルの存在下に2N-HClにて酸性にし、分配する。ブライン洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。減圧濃縮後、シリカ

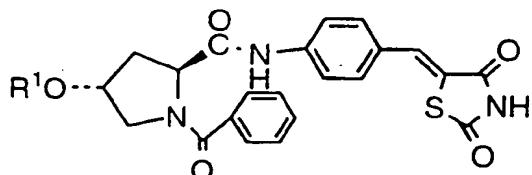
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン:メタノール=25:1で溶出する部分を集めると、目的物3.97gを得る。収率43.6%。

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.46(d, d, J=5.0, 8.4Hz, 2H), 3.58(d, d, J=11.8, 4.0Hz, 1H), 3.71(d, J=12.6Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.96(t, J=8.4Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 7.13-7.54(m, 15H)

実施例1と同様に処理して目的化合物G-9を得る。

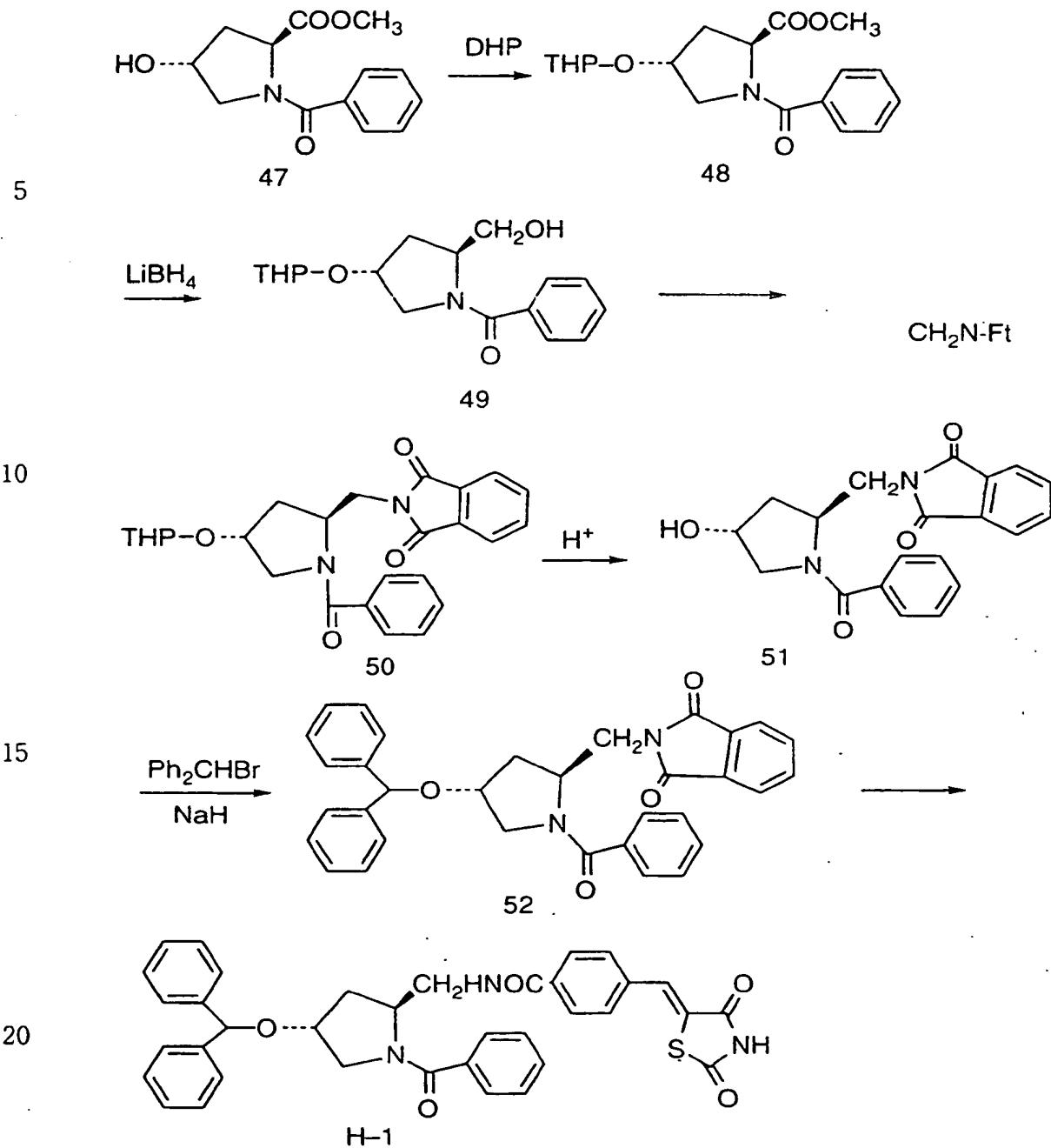
10 上記実施例10と同様にして製造した化合物をG表に示す。

G 表



	$R^1$	IR( $CHCl_3$ cm $^{-1}$ )	NMR( $CDCl_3$ ppm)
G-1		1739 1705 1615	1.58(s, $CH_3$ ) 1.59(s, $CH_3$ ) 1.66(s, $CH_3$ )
-2		1739 1704 1615	4.32(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-3		1738 1693 1608	4.35(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-4		1748 1706 1615	4.47(d, 1H) 4.60(d, 1H)
-5		1739 1704 1620	4.38(d, 1H) 4.47(d, 1H)
-6		1747 1705 1614	2.20(s, $CH_3$ ) 2.24(s, $CH_3$ × 2) 4.33(d, 1H) 4.46(d, 1H)
-7		1747 1705 1614	3.81(s, $CH_3$ ) 3.82(s, $CH_3$ × 2) 4.33(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-8		1745 1704 1589	4.39(d, 1H) 4.49(d, 1H)
-9		1748 1706 1601	5.34(s, 1H)
-10		1746 1705 1600	5.28(s, 1H) 6.90(d, 1H) 6.99(d, 1H)
-11		1745 1704 1589	4.80(d, 1H) 4.89(d, 1H)
-12		1742 1703 1618	4.48(d, 1H) 4.56(d, 1H)

## 実施例 1.1 H 法



(1) 47 → 48

メチルエステル20g(80.2 mmol)の塩化メチレン8ml溶液に、3, 4-ジヒド

ロ-2H-ピラン8ml(1.1×80.2 mmol), p-トルエンスルホン酸0.3gを加え、室温で7時間攪拌する。トリエチルアミン0.2gを加え、水洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥をする。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:2にて溶出する部分を集めるとガム状の目的物を定量的に得る。

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.35-1.90(m, 6H), 2.14(m, 1H), 2.46(m, 1H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.79(s, 3H), 4.36-4.87(m, 3H), 7.35-7.90(m, 5H)

(2) 4 8 → 4 9

このエステルの乾燥テトラヒドロフラン120ml溶液に、氷冷下にてリチウムボロハイドライド2.62g(1.5×80.2 mmol)を加える。室温1時間攪拌後、エタノール、2N-HClを氷冷下で加える(pH=5)。酢酸エチルにて抽出し、5% $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ にて順次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥をする。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出する部分を集めると、ガム状のアルデヒド22.86gを得る。収率93.3%。1部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

15 元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{C}_6\text{H}_6$ として)

計算値 : C; 67.50, H; 7.60 N; 4.47

実験値 : C; 67.73 H; 7.69 N; 4.29

IR( $\text{CHCl}_3$ ) : 3351br, 1610, 1602, 1574

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30-1.88(m, 7H), 2.30(m, 1H), 2.70(m, 1H), 3.26-3.90(m, 6H), 4.26(m, 1H) 4.43-4.70(m, 2H), 7.35-7.58(m, 5H)

(3) 4 9 → 5 0

トリフェニルホスフィン24.13g(1.2×74.7 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン150ml溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート16.9ml(1.15×74.7

mmol)乾燥テトラヒドロフラン120ml溶液を窒素気流中、-78℃下、15分間で加える。次いで、フタルイミド12.64g(1.15×74.7 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン250ml溶液を-53℃下、15分間で加える。次いで、原料22.8g(74.7 mmol)乾燥テトラヒドロフラン150ml溶液を10分間で加える。0℃にて1時間攪拌後、更に室温1夜攪拌する。反応液を減圧濃縮、トルエンを加えフラッシュする。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると、油状の目的物を定量的に得る。

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として)

計算値 : C; 69.11 H; 6.03 N; 6.45

10 実験値 : C; 69.36 H; 6.19 N; 6.44

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1774, 1715, 1629, 1578

(4) 50 → 51

先に得られた原料のメタノール150ml溶液に、水3ml, p-トルエンスルホン酸1.42g(0.1×74.7 mmol)を加え、室温で15時間攪拌する。トリエチルアミン1mlを加え減圧濃縮する。水を加え、塩化メチレンにて抽出をする。水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集め、塩化メチレン/エチルエーテルより再結晶するとmp180-181℃の目的物22.94gを得る。収率 : 45より87.8%。

20 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

計算値 : C; 68.56 H; 5.18 N; 8.00

実験値 : C; 68.30 H; 5.34 N; 7.95

IR(Nujol) : 3472, 1774, 1712, 1610, 1578

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.60-2.30(m, 3H), 3.39(d, J=10Hz, 1H), 3.60(d, d, J=10, 4Hz, 1H), 3.95(d, J=6Hz, 2H), 4.30(s, 1H), 5.08(m, 1H), 7.27-7.45(m, 5H), 7.60-7.88(m, 4H)

(5) 5 1 → 5 2

5 原料4g(11.4 mmol)のジメチルホルムアルデヒド20ml溶液に、氷冷下にて60%素化ナトリウム457mg(11.4 mmol)を加え、5分間攪拌する。次いでプロモジフェニルメタン2.96g(1.05×11.4 mmol)を加え、室温にて2日、更に65℃にて6時間攪拌する。反応液を水-酢酸エチル中にあける。分配した後、有機溶媒層を水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥をする。減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると泡状の目的物1.857gを得る。収率31.5%。

元素分析 (C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として)

計算値 : C; 76.72 H; 5.46 N; 5.42

実験値 : C; 76.76 H; 5.64 N; 5.22

15 IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1774, 1725, 1630, 1603, 1427

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.88(m, 1H), 2.34(m, 1H), 3.50(d, J=4Hz, 2H), 3.93(m, 2H), 4.08(m, 1H), 5.04(m, 1H), 5.18(s, 1H), 7.05-7.40(m, 15H), 7.60-7.87(m, 4H)

(6) 5 2 → H-1

20 原料1.8g(3.48 mmol)を実施例2記載の、化合物17からの化合物18の製造の場合と同様に処理してアミン体を得る。

4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)安息香酸1.04g(1.23.48 mmol)ジメチルホルムアミド10ml懸濁液にウォーターソルブドカ-

ボジイミド塩酸塩0.8g(1.2×3.48 mmol), ヒドロオキシベンゾトリアゾール0.56g(1.2×3.48 mmol)を加え30分間攪拌する。次いで、先のアミン体のジメチルホルムアミド5ml溶液を加え1夜攪拌する。反応液を水にあけ、メチルエチルケトンにて抽出する。水洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥、減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出する部分を集めると泡状の目的物879mgを得る。収率40.9%。

元素分析 ( $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C; 69.39 H; 5.11 N; 6.74 S; 5.15

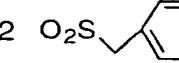
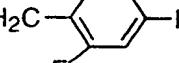
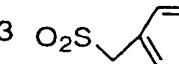
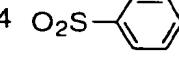
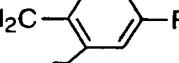
実験値: C; 69.43 H; 5.14 N; 6.58 S; 4.94

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3390, 3323, 1750, 1709, 1650, 1610, 1533, 1498

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.84(m, 1H), 2.53(m, 1H), 3.35-3.95(m, 4H), 4.10(m, 1H), 4.82(m, 1H), 5.24(s, 1H), 7.10-7.55(m, 18H), 7.74(s, 1H), 7.94(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 8.76(m, 1H)

上記と同様にして製造した化合物をH表に示す。

H 表-1

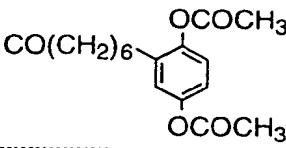
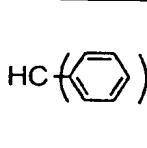
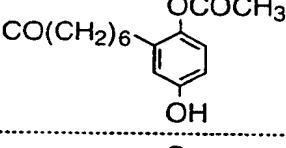
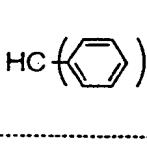
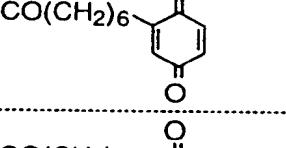
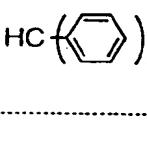
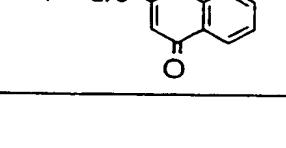
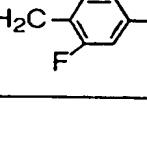
Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	B	IR(Nujol cm <sup>-1</sup> )	NMR(d-DMSO ppm)
H-1 OC 	HC 	O	1750 1709 1650	5.24(s,-CH<) 7.74(s,-CH=>3/4) 7.80(s,-CH=>1/4)
				CHCl <sub>3</sub>
-2 O <sub>2</sub> S 	H <sub>2</sub> C 	O	1748 1707 1654	4.35(ABd,1H) 4.41(ABd,1H) 4.52(ABd,1H) 4.55(ABd,1H)
				CDCl <sub>3</sub>
-3 O <sub>2</sub> S 	"	O	1749 1707 1655 1619	2.31(s,CH <sub>3</sub> ) 4.54(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.84(s,-CH=)
				KBr
-4 O <sub>2</sub> S 	CH <sub>3</sub>	O	1748 1707 1654 1612	2.67(s,CH <sub>3</sub> ) 4.04(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.71(s,-CH=)
				KBr
-5 "	H <sub>2</sub> C 	O	1749 1709 1658 1620	3.94(s,-CH <sub>2</sub> -) 4.02(ABd,1H) 4.13(ABd,1H) 7.84(s,-CH=)
				KBr
-6 COO <sup>t</sup> Bu	"	O	1743 1724 1665 1625	
-7 "	"	S	1733 1716 1666 1625	

H 表-2

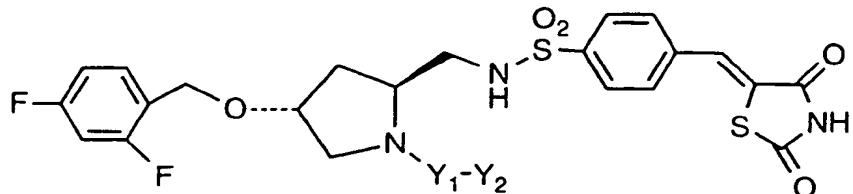
$Y_1-Y_2$	$R^1$	B	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3$ ppm)
H-8			O 1746 1706 1619 1542	4.99(s,- $\text{CH}_2$ -) 7.73(s,- $\text{CH}=$ )
-9			O 1746 1706 1612 1542	4.96(s,- $\text{CH}_2$ -) 7.75(s,- $\text{CH}=$ )
-10			O 1745 1705 1637 1605 KBr	4.50(s,- $\text{CH}_2$ -) 5.25(s,- $\text{CH}<$ ) 7.75(s,- $\text{CH}=$ )
-11			O 2230 1747 1698 1647 1610 KBr	5.48(s,- $\text{CH}<$ ) 7.82(s,- $\text{CH}=$ ) acetone
-12			O 1746 1707 1607 KBr	5.26(s,- $\text{CH}<$ ) 5.74(ABd,- $\text{CH}_2$ ) 5.78(ABd,- $\text{CH}_2$ ) 7.75(s,- $\text{CH}=$ )
-13			O 1747 1707 1610 KBr	5.24(s,- $\text{CH}<$ ) 5.86(s,- $\text{CH}_2$ ) 7.71(s,- $\text{CH}=$ )
-14			O 1750 1708 1646 KBr	0.14(s,- $\text{CH}_3$ ) 0.34(s,- $\text{CH}_3$ ) 1.01(s,- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 5.43(s,- $\text{CH}<$ ) 7.81(s,- $\text{CH}=$ )

100

H 表-3

$Y_1-Y_2$	$R^1$	B	IR(KBr $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3$ ppm)	
H-15			O	1759 1708 1610 1540	2.27(s,-CH <sub>3</sub> ) 2.28(s,-CH <sub>3</sub> ) 5.41(s,-CH<) 7.78(s,-CH=)
-16			O	1752 1708 1610 1541	2.26(s,-CH <sub>3</sub> ) 5.41(s,-CH<) 7.75(s,-CH=)
-17			O	1748 1707 1655 1540	5.42(s,-CH<) 7.79(s,-CH=)
-18			O	1749 1708 1662 1619	4.54(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.73(s,-CH=) CHCl <sub>3</sub>

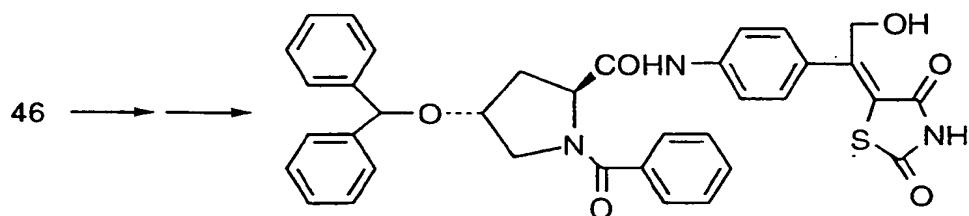
H表-4



5

$Y_1-Y_2$	IR(KBr cm <sup>-1</sup> )	NMR(ppm)
H-19 O <sub>2</sub> S 		4.30(ABd,1H) 4.32(ABd,1H) 4.38(ABd,1H) 4.53(ABd,1H) 7.83(-CH=)
		d-DMSO
-20 O <sub>2</sub> S 	1750 1710 1620 1605	3.92(s,-CH <sub>2</sub> ) 4.04(ABd,1H) 4.12(ABd,1H) 7.85(s,-CH=)
		CDCl <sub>3</sub>

### 实施例 1.2 I 法

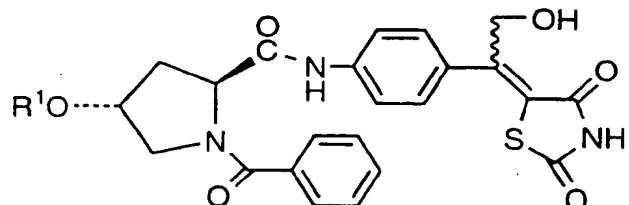


I - 1

実施例 10 記載の化合物 4-6 を用い、化合物 2-8 の製造と同様の方法でヒドロキシメチル基を有する化合物 I-1 を得た。該化合物 I-1 及び同様の方法で得た化合物の物性値を I 表に示す。

102

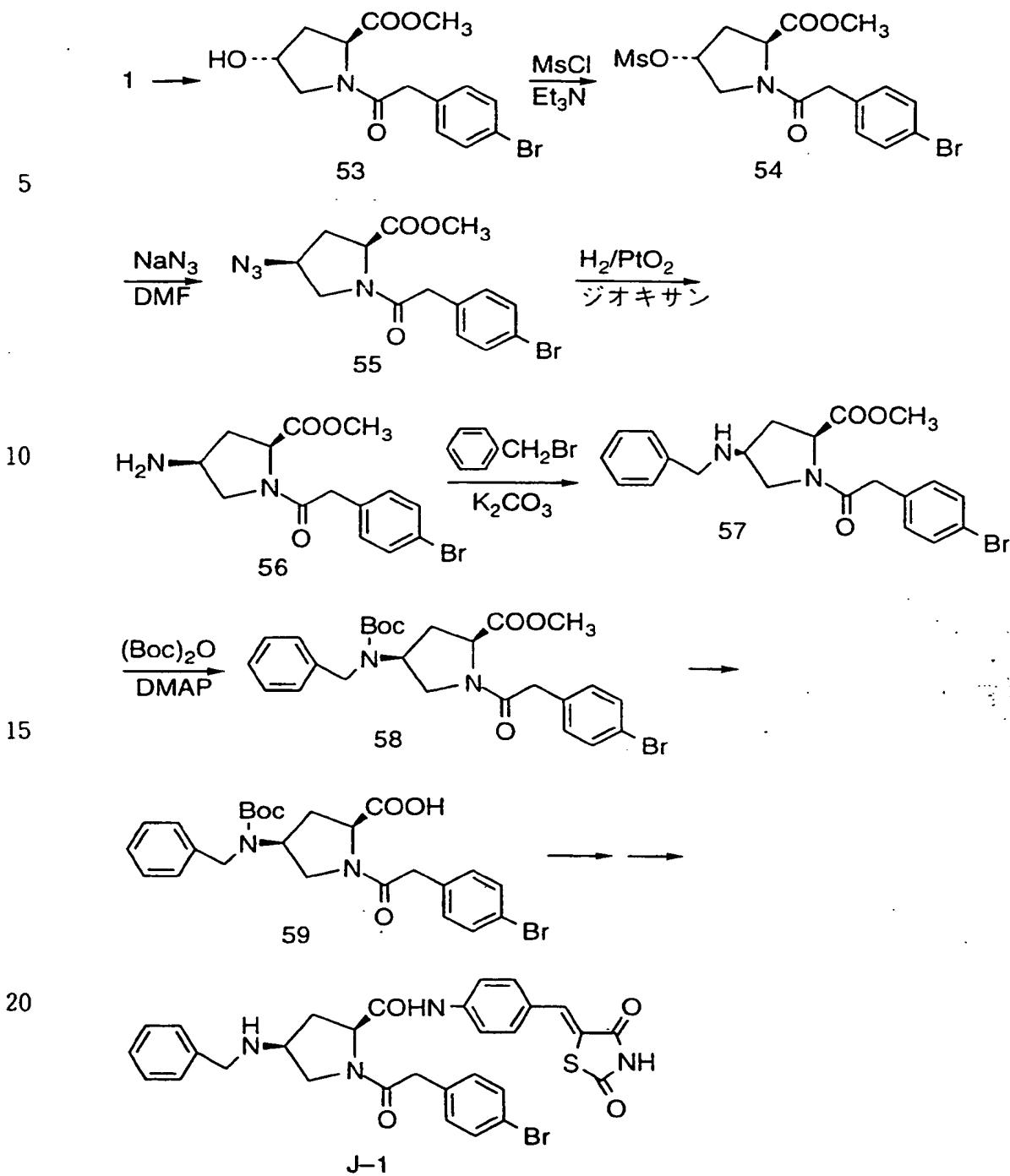
I 表



	R <sup>1</sup>	IR(CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
I-1	$\text{HC} \left( \text{C}_6\text{H}_5 \right)_2$	1738	4.37(m,1H)
		1700	4.74(m,1H)
		1600	5.14(m,-CH <sub>2</sub> -)
		1532	
-2	$\text{C} \left( \text{C}_6\text{H}_5 \right)_3$	1738	4.50(m,1H)
		1700	4.74(m,1H)
		1600	
		1578	

103

## 実施例 1.3 J 法



(1) 1 → 53

原料プロリンメチルエステル塩酸塩15.16g (83.47 mmol)のジクロロメタン448ml溶液に、トリエチルアミン52.4ml(4.5×83.47 mmol)、4-ブロモフェニル酢酸21.54g(1.2×83.47 mmol)、次いで2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド21.17g(1.5×83.47 mmol)を氷冷下に加える。同温度で10分攪拌後、室温とし更に1時間40分攪拌した。反応液を希HClを含む水-ジクロロメタン中に注ぎ分配する。ジクロロメタン層を水洗、飽和重曹水洗浄、水洗、MgSO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出する部分を集め、ジクロロメタン:エチルエーテルにて再結晶しmp:135.0-136.0℃のプリズム状結晶15.74g得た。収率55.1%。

元素分析 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>として)

計算値: C; 49.14 H; 4.71 N; 4.09 Br; 23.35

実験値: C; 49.23 H; 4.73 N; 4.19 Br; 23.25

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3615, 3440, 1747, 1650, 1596, 1490, 1419, 1403NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.94-2.12(m, 1H), 2.14-2.33(m, 1H), 2.55(d, J=4Hz, 1H), 3.42-3.87(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.72(s, 3H), 4.39-4.60(m, 1H), 4.58(t, J=8Hz, 1H), 7.14(d, J=8Hz, 2H), 7.44(d, J=8Hz, 2H)

(2) 53 → 54

原料4-ヒドロキシプロリン16.326g(47.71 mmol)のジクロロメタン56ml溶液に、トリエチルアミン8.65ml(1.3×47.71 mmol)、次いでメタンスルfonyルクロリド4.06ml(1.1×47.71 mmol)を氷冷下に加える。同温度で1時間攪拌後、この反応液を希HClを含む水-ジクロロメタン中に注ぎ分配する。

ジクロロメタン層を水洗、飽和重曹水洗浄、水洗、MgSO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン：酢酸エチル=1:1にて溶出する部分を集めると泡状のメシル体19.98gを得た。収率99.6%。一部をベンゼンより凍結乾燥して元素分析を行った。

5 元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>6</sub>S·0.1C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>として)

計算値 C:43.77 H:4.38 N:3.27 Br:18.67 S:7.49

実験値 C:44.03 H:4.49 N:3.47 Br:19.08 S:7.50

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 1748, 1658, 1598, 1490, 1427

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.13-2.32(m, 1H), 2.48-2.66(m, 1H), 3.00(s, 3H), 3.50-

10 3.94(m, 2H), 3. (s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.62(t, J=8Hz), 5.22-5.36(m, 1H), 7.15(d, J=8Hz, 2H), 7.46(d, J=8Hz, 2H)

(3) 5 4 → 5 5

原料メシル体19.81g(47.14 mmol)のジメチルホルムアミド154ml溶液に、ソジウムアジド9.19g(3×47.14 mmol)を加え60℃で9時間加熱攪拌した。反応液を水-酢酸エチル中に注ぎ分配する。有機層を水洗(×2), プライム洗浄、MgSO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮し油状のアジド体17.08gを得た。収率98.7%。

IR(CHCl<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>) : 2102, 1747, 1652, 1593, 1487, 1424

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.10-2.25(m, 1H), 2.37-2.57(m, 1H), 3.44-3.86(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.15-4.29(m, 1H), 4.48(d-d, J1=8Hz, J2=2Hz, 0.3H), 4.63(d-d, J1=9Hz, J2=5Hz, 0.7H), 7.17(d, J=9Hz, 2H), 7.46(d, J=9Hz, 2H)

(4) 5 5 → 5 6

原料アジド体16.61g(45.23 mmol)のジオキサン220ml溶液に酸化第二白金2gえ、接触還元を行った。反応液をろ過、減圧濃縮しシラップ状のアミン

18.97g(製)を得た。

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3372, 1742, 1646, 1487, 1434

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.70-1.94(m, 3H), 2.31-2.53(m, 1H), 3.340(d-d, J1=10Hz, J2=4Hz, 1H), 3.46-3.80(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.38-4.53(m, 1H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 7.45(d, J=8Hz, 2H)

5 (5) 5 6 → 5 7

原料アミン18.97g(45.23 mmol)のアセトニトリル222ml溶液に、炭酸カリウム9.38g(1.5×45.23 mmol)、次いでベンジルプロマイド5.92ml(1.1×45.23 mmol)氷冷下に加えた。同温度で10分攪拌後、室温とし、更に16時間攪拌した。反応液をろ過、ジクロロメタン洗浄し溶媒を減圧濃縮、残渣を水-酢酸エチル中に注ぎ分配する。有機層をブライン洗浄、MgSO<sub>4</sub>乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン：酢酸エチル=1:1～酢酸エチルにて溶出する部分を集めると、油状のベンジル体10.654gを得た。収率54.6%。

15 IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3320, 1741, 1646, 1488, 1434

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.86-2.06(m, 1H), 2.28-2.48(m, 1H), 3.30-3.50(m, 2H), 3.51-3.80(m, 3H), 3.61(s, 2H), 3.72(s, 3H), 4.37-4.53(m, 1H), 7.14(d, J=9Hz, 2H), 7.42(d, J=9Hz, 2H), 7.20-7.39(m, 5H)

16 (6) 5 7 → 5 8

20 原料ベンジル体10.782g(25.00 mmol)のジクロロメタン溶液に、ジ-*t*-ブチルジカーボネート12.42g(2.2×25.00 mmol)、次いで4-ジメチルアミノピリジン640mg(0.4×25.00 mmol)を氷冷下に加えた。同温度で10分攪拌後、室温とし更に22時間攪拌した。この反応液を希HClを含む水-ジクロロメタン

中に注ぎ分配する。ジクロロメタン層を水洗、飽和重曹水洗浄、水洗、 $MgSO_4$ 乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン:酢酸エチル=3:1にて溶出する部分を集めると泡状のボック体5.412gを得た。収率42.7%。

5 IR( $CHCl_3$ ) : 1792, 1744, 1684, 1648, 1489, 1474, 1450, 1426

NMR( $CDCl_3$ ) : 1.047(s, 9H), 1.88-2.14(m, 1H), 2.22-2.50(m, 1H), 3.24-3.75(m, 3H), 3.54(s, 2H), 3.70(s, 3H), 4.23-4.55(m, 1H), 4.40(s, 2H), 7.03, (d,  $J=9Hz$ , 2H) 7.41(d,  $J=9Hz$ , 2H), 6.98-7.35(m, 5H)

(7) 58 → 59

10 原料メチルエステル5.410g(10.180 mmol)のメチルアルコール67ml溶液に、1規定水酸化カリウム水溶液20.3ml( $2 \times 10.180$  mmol)を加え室温で2時間35分攪拌した。この反応液を水-エチルエーテル中に加え分配する。エチルエーテル層を水洗、水層を合併し希HClを含む水-酢酸エチル中に注ぎ分配する。有機層を水洗、 $MgSO_4$ 乾燥後、減圧濃縮し泡状のカルボン酸

15 4.434gを得た。収率84.2%。

IR( $CHCl_3$ ) : 3350, 2600, 1728, 1683, 1647, 1487, 1474, 1451, 1417, 1392

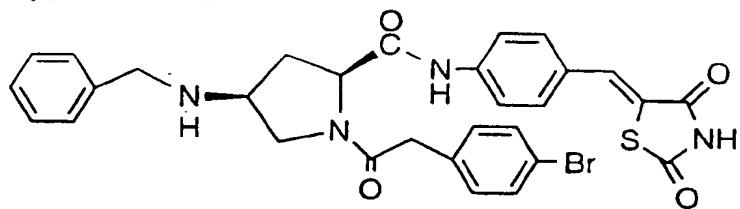
NMR( $CDCl_3$ ) : 1.41(s, 9H), 2.10-2.45(m, 2H), 3.29(t,  $J=10Hz$ , 1H), 3.40-3.72(m, 1H), 3.56(s, 2H), 4.24-4.56(m, 4H), 5.40-6.00(m, 1H), 7.03(d,  $J=9Hz$ , 2H), 7.39(d,  $J=9Hz$ , 2H), 7.07-7.19(m, 2H), 7.21-7.35(m, 3H)

20 次いで、上記実施例記載の方法と同様にしてチアゾリジンジオン体( $J=1$ )を得た。該化合物の物性値を以下の表に示す。

108

J表

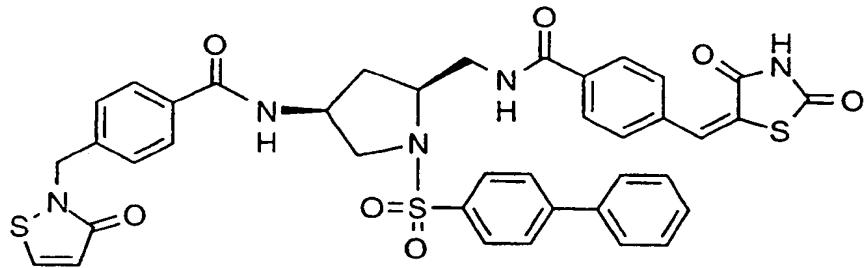
J-1



IR( $\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3 \text{ ppm}$ )
1738	4.60(m,1H)
1702	4.73(d,1H)
1632	
1590	

1738	4.60(m,1H)
1702	4.73(d,1H)
1632	
1590	

-2

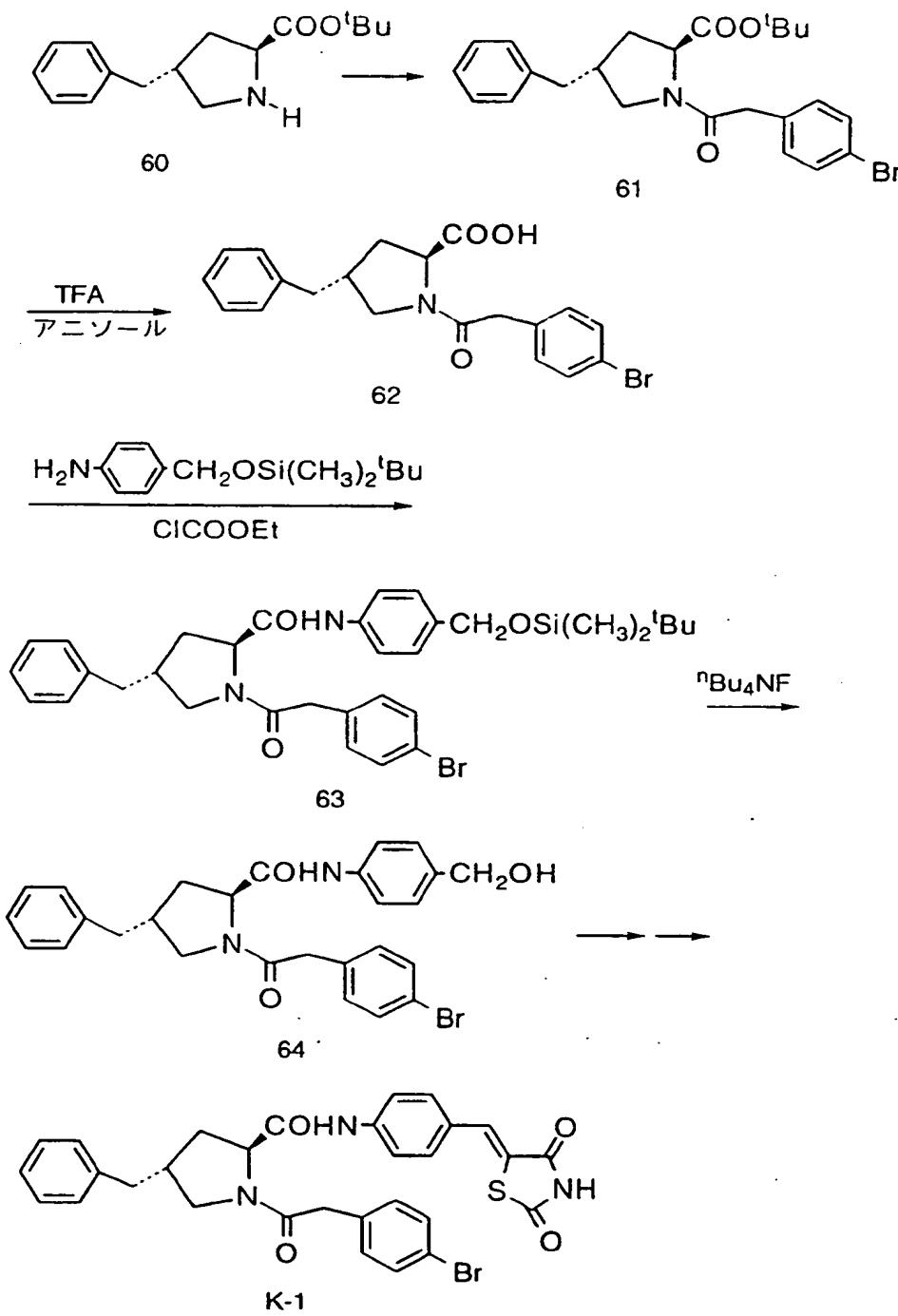


IR( $\text{Nujol cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{DMSO ppm}$ )
------------------------------	--------------------------

1739	4.92(s,- $\text{CH}_2-$ )
1701	7.26(s,- $\text{CH}=$ )
1626	10.42(s,NH)

109

## 実施例 1-4 K 法



(1) 60 → 61

D. K. Dikshit and S. K. Panday J. Org. Chem., 1992, 57, 1927に記載の原料 0.39g(1.49 mmol)を含む塩化メチレン5 ml溶液にトリエチルアミン 0.62 ml(4.48 mmol)及び4-プロモフェニル酢酸 0.35g(1.63 mmol)を加える。氷冷下攪拌しながら2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド0.38g(2.24 mmol)を加える。室温で1時間攪拌後氷水にあけ、酢酸エチル抽出し、有機層を1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。溶媒を留去して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル、85:15)で精製し、目的物0.52g得た。収率76%。

10 元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>として)

計算値: C, 62.89; H, 6.16; N, 3.06

実験値: C, 63.06; H, 6.24; N, 3.16

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.43(s, 9H), 1.97(m, 2H), 2.62(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.58(s, 2H), 3.63(m, 1H), 4.43(dd, 1H, J=4.0, 8.6Hz), 7.01-7.50(m, 9H)

15 (2) 61 → 62

原料 0.52g(1.13 mmol)を含む塩化メチレン溶液にアニソール 0.62 ml(5.71 mmol)とトリフルオロ酢酸0.85 ml(11.4 mmol)を加え、室温で1夜放置する。氷冷下、NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えて濃縮し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄する。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を留去して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール:酢酸=94:6:0.1で溶出する部分を集めると0.44gの目的物を得た。

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>として)

計算値: C, 62.89; H, 6.16; N, 3.06

実験値：C, 63.06; H, 6.24; N, 3.16

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.81 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.61 (m, 1H),  
3.63 (s, 2H), 4.65 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.10-7.51 (m, 9H)

(3) 62 → 63

5 原料 0.45g(1.11 mmol)とトリエチルアミン 0.37ml(2.68 mmol)を含む  
塩化メチレン5ml溶液に氷冷下窒素気流下エチルクロロカーボナート  
0.19ml(2.0 mmol)を加える。1時間攪拌後4-(ジメチル-t-ブチルシリルオ  
キシメチル)アニリン0.32g(1.33 mmol)を含む塩化メチレン1ml溶液を加  
え、氷冷下3時間攪拌する。水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を1N HCl、  
10 飽和NaHCO水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。溶媒  
を留去して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチ  
ル：トルエン=2:8にて溶出する部分を集めると0.59gの目的物を得た。収率  
86%。

元素分析 (C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

15 計算値：C, 62.85; H, 6.71; N, 4.44

実験値：C, 62.77; H, 6.61; N, 4.61

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 2H),  
3.15 (t, 1H, J=9.0 Hz), 3.55 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.82 (d, 1H, J=  
7.8 Hz), 7.07-7.50 (m, 13H), 9.43 (s, 1H, )

20 (4) 63 → 64

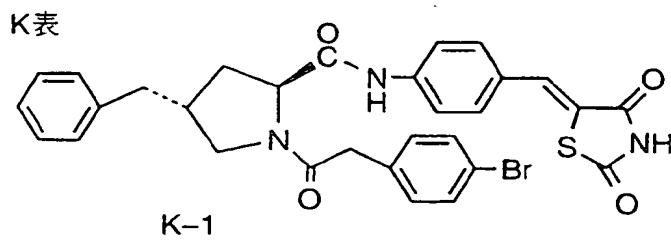
原料0.27g(0.434 mmol)を含むテトラヒドロフラン3ml溶液に、1M-テト  
ラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液0.434 ml(0.434  
mmol)を加えて一晩放置する。溶媒を減圧で留去し酢酸エチルで抽出、飽和

食塩水で洗浄し無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。減圧濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：トルエン=6:4にて溶出する部分を集めると0.15gの目的物を得た。収率67%。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.60(m, 1H), 2.63(m, 2H), 2.84(m, 2H), 3.16(t, 1H,  $J=9.4$ ), 3.59(m, 1H), 3.61(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.82(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.50(m, 13H), 9.51(s, 1H)

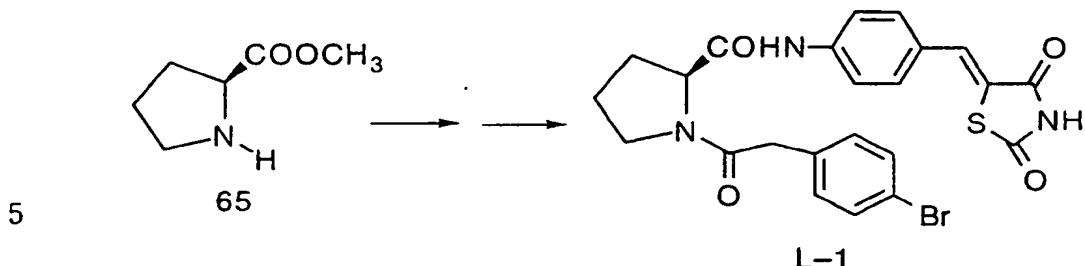
次いで、上記実施例記載の方法と同様にしてチアゾリジンジオン体(K-1)を得た。該化合物の物性値を以下の表に示す。

10



IR( $\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3 \text{ ppm}$ )
1743	3.63(s, - $\text{CH}_2-$ )
1704	7.70(s, - $\text{CH}=$ )
1629	
1586	

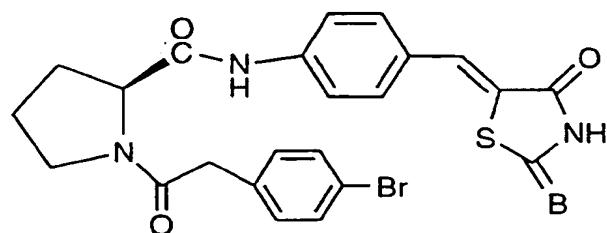
## 実施例 1.5 L 法



ピロリジン環の代わりにプロリン環を持つ化合物を、上記実施例と同様にして製造した。得られた化合物の物性値を L 表に示す。

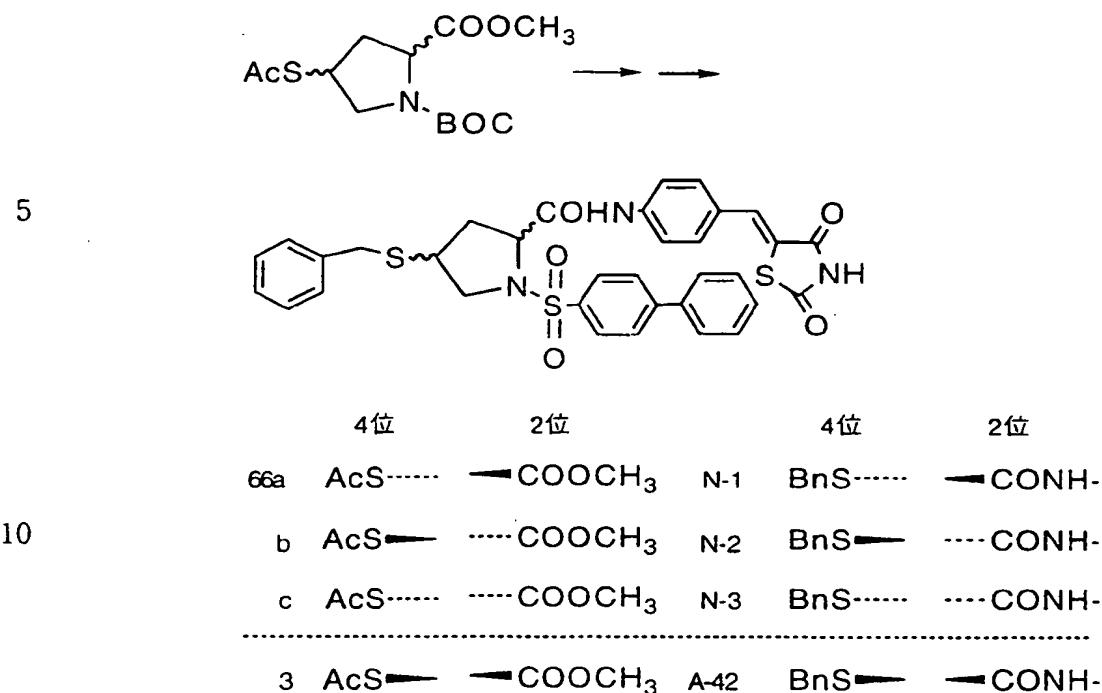
L表

10



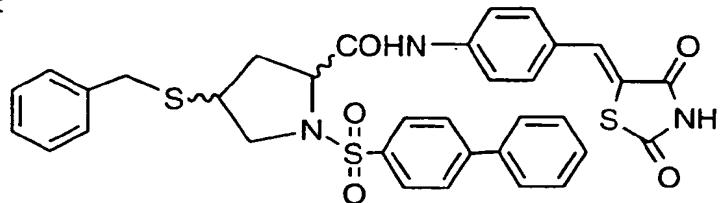
	B	IR(Nujol $\text{cm}^{-1}$ )	NMR( $\text{CDCl}_3$ ppm)
L-1	S	1700 1584 1530	3.72(s,- $\text{CH}_2$ -) 7.91(s,- $\text{CH}=\text{}$ )
-2	O	1746 1700 1678	3.71(s,- $\text{CH}_2$ -) 7.70(s,- $\text{CH}=\text{}$ )

## 実施例 1 6 M 法



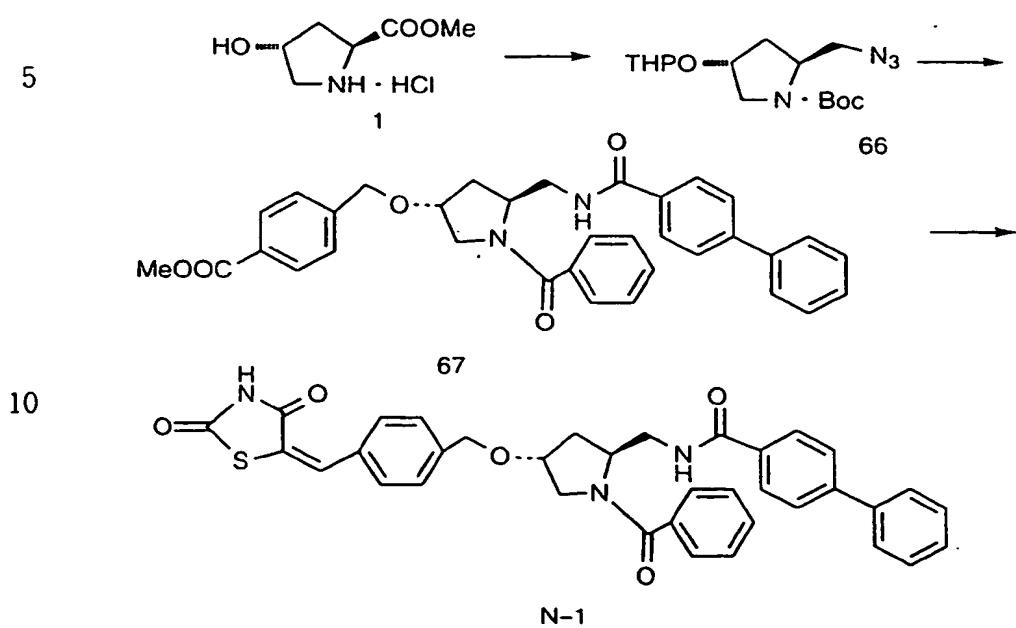
化合物 A - 4 2 に対応する、ピロリジン 2 位及び 4 位の立体配置の異なる  
 15 3 種の化合物を、上記実施例記載の方法に従って製造した。出発物質は、特  
 開平 5 - 2 9 4 9 7 0 (U S P 5 3 1 7 0 1 6) に記載されている。得ら  
 れた化合物の物性値を M 表に示す。

M表

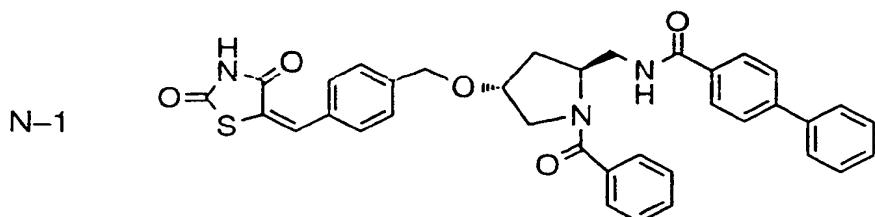


	2位	4位	IR(Nujol cm <sup>-1</sup> )	NMR(CDCl <sub>3</sub> ppm)
M-1	2β	4α	3361 1599 3145 1758 1685	3.68(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.82(s,-CH=)
-2	2α	4β	3360 1598 3139br 1751 1685	3.69(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.82(s,-CH=)
-3	2α	4α	3550 1588 1750 1697 1664	3.68(s,-CH <sub>2</sub> -) 7.82(s,-CH=)

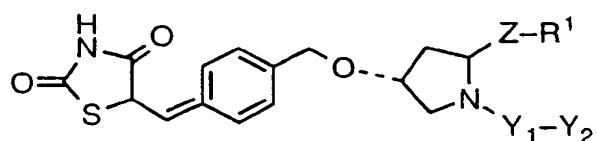
## 実施例 1 7 N 法



化合物 1 を出発原料として、上記実施例記載の方法に従って化合物 6 6 を合成した。さらに化合物 6 6 を上記実施例記載の方法に従って 4 位のエーテル化、2 位の還元に続くアシド化、さらに 1 位の脱保護の後アミド化して化合物 6 7 を合成した。ついで、化合物 6 7 を上記実施例記載の方法に従って処理し、化合物 N-1 を製造した。



	IR (KB $\nu$ cm $^{-1}$ )	NMR ( $CDCl_3$ ppm)
1743	4.39(ABd,-CH <sub>2</sub> -)	
1705	4.49(ABd,-CH <sub>2</sub> -)	
1608	7.81(s,-CH=)	



	Z	R <sup>1</sup>	Y <sub>1</sub> -Y <sub>2</sub>
N-2	CH <sub>2</sub> NHCO		CO
N-3	"		CO
N-4	"		SO <sub>2</sub>
N-5	"		CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
N-6	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>
N-7	"		SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>

上記の実施例で得た化合物の cPLA<sub>2</sub>阻害活性を以下の実験例に示す方法で試験した。

実験例1 cPLA<sub>2</sub>阻害活性の検定

文献 [R.M.Kramer, E.F.Roberts, J.Manetta及びJ.E.Putnamら、J.Biol. Chem. 268(8)5268-5272 (1991) ] 記載の方法に従い、本発明化合物の cPLA<sub>2</sub>阻害活性を検定した。以下に概略を示す。

1-バルミトルイル-2-[<sup>14</sup>C]-アラキドニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンおよびsn-1,2-ジオレオイルグリセロールをモル比2:1で含有する超音波処理したリポソームを基質として用いる。上記基質を放射標識ホスファチジルコリンの濃度が2.5 μMになるように、1 mM CaCl<sub>2</sub>、2 mM ジチオスライトール、150 mM NaCl、0.1 mg/ml BSAを含む50 mM HEPES緩衝液 (pH 7.4) 200 μlに加える。この溶液に本発明化合物のDMSO溶液 (10 μl) を薬物の反応溶液中の濃度が、250 μM、50 μM、10 μM、2 μM、0.4 μMの各濃度なるように加える。酵素 (cPLA<sub>2</sub>) 4 ngを加え反応を開始し、37°Cで15分間反応を行う。

上記反応により遊離する脂肪酸量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。別に、本発明化合物を加えない以外は前記と同様の試験を行い、酵素対照 (コントロール) とした。阻害活性を酵素対照 (コントロール) の値に対するパーセント (%) で表わし、これより50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>, μM) を算出した。この結果を以下のP表に示す。

P表 c PLA<sub>2</sub>阻害活性

化合物番号		IC <sub>50</sub> (μM)	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)
5	A-2	7.2	A-22	21	A-42	14
	A-3	5.3	A-23	10	A-43	6.8
	A-4	1.6	A-24	9.2	A-44	7.4
	A-5	3.6	A-25	18	A-45	4.8
	A-6	3.3	A-26	2.8	A-46	7.0
10	A-7	5.3	A-27	5.1	A-47	6.0
	A-8	4.8	A-28	8.3	A-48	4.9
	A-9	5.1	A-29	5.9	A-49	17
	A-10	3.8	A-30	16	A-50	12
	A-11	4.7	A-31	4.8	A-51	6.3
15	A-12	1.3	A-32	4.8	A-52	5.6
	A-13	20	A-33	6.4	A-54	3.4
	A-14	18	A-34	6.3	A-55	3.4
	A-15	15	A-35	19	A-56	1.9
	A-16	22	A-36	14	A-57	4.7
20	A-17	6.0	A-37	16	A-58	5.1
	A-18	16	A-38	6.4	A-59	8.6
	A-19	4.3	A-39	6.2	A-60	6.1
	A-20	22	A-40	15	A-61	16
	A-21	18	A-41	3.4	A-62	4.3
25					A-63	3.2
	B-1	0.82	E-1	1.1	H-1	6.7
	B-2	2.9	E-2	0.46	H-2	8.1
	B-3	1.2	E-3	0.85	H-3	14
	B-4	2.4	E-4	3.7	H-4	26
30	B-5	22	E-5	7.7	H-5	6.4
	B-6	31	F-2	10	H-6	17
	B-7	9.7	G-1	9.0	H-7	11
	B-8	1.3	G-2	20	H-8	3.2
	B-9	0.44	G-3	17	H-9	2.0
35	C-1	30	G-4	14	H-10	10
	C-2	25	G-5	21	H-11	4.3
	C-3	16	G-6	10	H-12	6.2
	C-4	3.2	G-8	5.6	H-13	4.4
	C-5	9.8	G-9	4.2	H-14	8.2
40	C-6	13	G-10	6.0	H-15	11
	D-1	22	G-10	6.0	H-16	4.3
	D-2	7.0	G-11	8.5	H-17	4.9
			G-12	9.9	H-18	11
					H-19	8.6
					H-20	6.6

P表 cPLA<sub>2</sub>阻害活性 (続き)

	化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5	I - 1	2.6				
	I - 2	3.5				
	J - 1	2.1				
	J - 2	2.9				
	L - 1	5.3				
10	M - 1	2.3				
	M - 2	1.5				
	M - 3	1.0				
	N - 1	6.6				

実験例2 ヒト線維芽細胞におけるプロスタグランジンE<sub>2</sub>の產生阻害の検定

15 関節リュウマチ患者の病変部位においては、線維芽細胞の増殖が認められ、炎症性サイトカインである、TNFやIL-1で刺激された線維芽細胞からのプロスタグランジン類が病態の進展に関与していると推定される。そこで、細胞質型ホスホリバーゼA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) 阻害の、細胞における有効性を検討するために、J.M.Dayerらの方法 [CACHECTIN/TUMOR NECROSIS FACTOR STIMULATES COLLAGENASE AND PROSTAGLANDIN E2 PRODUCTION BY HUMAN SYNOVIAL CELLS AND DERMAL FIBROBLASTS; J.M.Dayer, bB. Beutler, 及び A.Cerami, J.Exp.Med., 162, 2163-2168, 1985] に従い、ヒト線維芽細胞をIL-1で刺激したときのプロスタグランジンE<sub>2</sub>產生に及ぼす影響を検討した。

20 その結果、以下のQ表に示すように、有意なプロスタグランジンE<sub>2</sub>產生阻害が認められた。

25

Q表 ヒト線維芽細胞 PGE<sub>2</sub> 產生阻害活性

	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)
5	A-3	2.4	A-30	0.51	B-1	7.5
	A-4	4.9	A-37	6.9	B-2	1.9
	A-5	7.0	A-38	4.9	B-3	2.1
	A-6	8.2	A-39	6.0	B-4	4.6
	A-7	4.5	A-40	7.7	B-5	2.0
	A-8	2.5	A-41	1.4	B-6	4.7
10	A-9	3.0	A-42	3.8	B-7	3.6
	A-11	8.5	A-43	8.8	C-1	6.1
	A-12	1.6	A-44	1.5	C-2	0.40
	A-16	2.9	A-45	1.5	C-3	7.4
	A-17	3.2	A-46	1.5	C-4	2.0
	A-20	0.30	A-48	8.7	C-5	1.2
15	A-21	1.0	A-52	2.9	C-6	2.3
	A-23	8.6	A-53	0.83	D-1	3.6
	A-24	4.9	A-54	1.1	D-2	5.7
	A-25	8.0	A-55	1.1	D-3	7.1
	A-26	1.8	A-56	0.93	E-2	6.0
	A-27	2.6	A-60	1.3	E-4	1.9
20	A-28	0.73	A-61	1.0	H-8	9.9
	A-29	1.2	A-62	2.2	H-9	9.6
					H-10	2.4
					H-11	8.5
					H-16	1.9
					H-17	7.0
25					H-18	1.5
					J-2	9.7

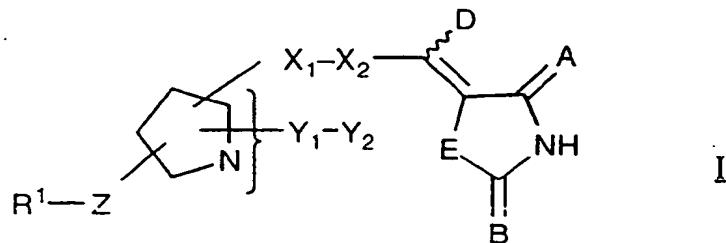
産業上の利用可能性

30 本発明化合物は、細胞内ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害活性及びプロスタグランジンE<sub>2</sub>の產生阻害活性を有するので、炎症性疾患例えば、関節リュウマチ、喘息、炎症性大腸炎、虚血再灌流における傷害、アレルギー性鼻炎、乾癬の予防又は治療に有用と考えられる。

## 請求の範囲

## 1. 式I:

5



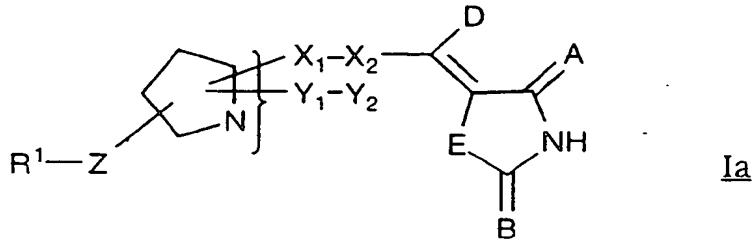
[式中、A及びBは、それぞれ独立して、O又はS；EはO又はS；X<sub>1</sub>は  
 10 -CO-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NHCO-、-CH<sub>2</sub>NHCS-、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、アル  
 キレン、アルケニレン又は単結合；X<sub>2</sub>は置換されていてもよいアリーレ  
 ン、置換されていてもよいインドールジイル又は単結合；Dは水素又はヒド  
 ロキシアルキル；Y<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CSNH-、  
 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CSNH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO-、又は単結合；mおよびnは0～3の整数；Y<sub>2</sub>は水素、アルキル、置換  
 されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換  
 されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル  
 20 アルキル、置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されて  
 いてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよ  
 いヘテロ環又は置換されていてもよいアミノ；Zは-S-、-SO-、-O-、-NH-、-CONH-、-CONHCH<sub>2</sub>-又は単結合；R<sup>1</sup>は水

素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいアラルキルを表す。ただし、 $X_1$ が $-CH_2O-$ の時、 $Y_1$ は単結合でない。 $Y_1$ はピロリジン環の1位か2位に結合し、 $X_1$ は $Y_1$ が結合している以外の位置に結合し（ただし、 $Y_1$ が2位に結合する場合は $X_1$ は1位に結合する。）、 $Z$ は $X_1$ 、 $Y_1$ が結合している以外のピロリジン環の任意の炭素原子に結合する。 $Y_1$ がピロリジン環のNに結合する場合は $n$ は0でない。 $Y_1$ が $-(CH_2)_mCOO-$ であり、 $m$ が0の時は $Y_2$ は水素でない。 $X_1$ が $-OCH_2-$ の時は、ピロリジン環のNに結合しない。]

10 で示される化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

2. 式Ia:

15

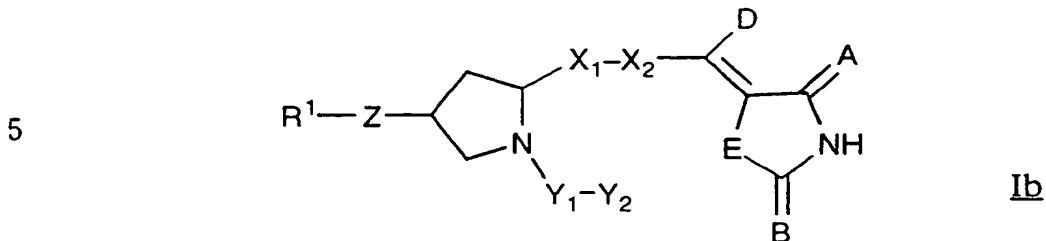


20

[式中、A、B、E、 $X_1$ 、 $X_2$ 、D、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、Z及び $R_1$ は前記と同意義である。ただし $X_1$ が $-CH_2O-$ の時、 $Y_1$ は単結合でない。 $Y_1$ はピロリジン環の1位か2位に結合し、 $Y_1$ が1位に結合する場合は、 $X_1$ は2位に結合し、 $Y_1$ が2位に結合する場合は $X_1$ は1位に結合し、 $Z$ は $X_1$ 、 $Y_1$ が結合している以外のピロリジン環の任意の炭素原子に結合する。 $Y_1$ がピロリジン環のNに結合する場合は $n$ は0でない。 $Y_1$ が $-(CH_2)_mCOO-$ であり、 $m$ が0の時は $Y_2$ は水素でない。 $X_1$ が $-OCH_2-$ の時は、ピ

ロリジン環のNに結合しない。]

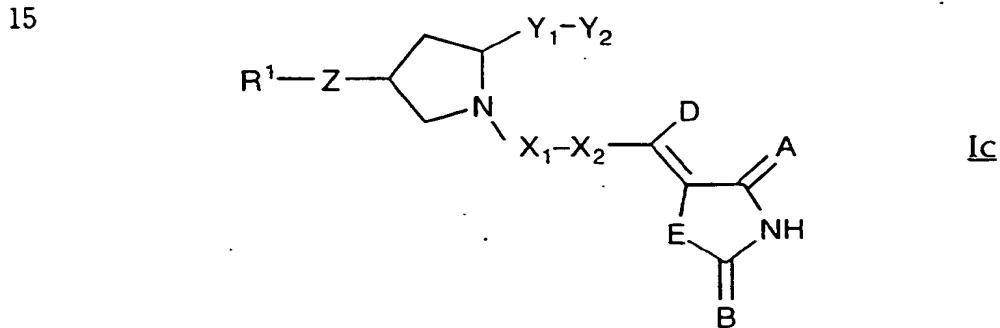
3. 式 Ib :



[式中、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z及びR<sup>1</sup>は前記と同意義である。ただしX<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>O-の時、Y<sub>1</sub>は単結合でない。nは0でない。Y<sub>1</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO-であり、mが0の時はY<sub>2</sub>は水素でない。]

で示される請求項1または2記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

4. 式 Ic :



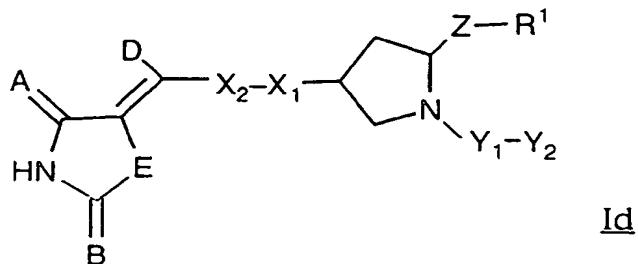
20

[式中、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z及びR<sup>1</sup>は前記と同意義である。ただしX<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>O-の時、Y<sub>1</sub>は単結合でない。X<sub>1</sub>が-OCH<sub>2</sub>-の時は、ピロリジン環のNに結合しない。]

で示される請求項 1 または 2 記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその  
塩又はそれらの水和物。

5. 式 I d :

5



式中、A、B、E、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、D、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z 及び R<sup>1</sup> は前記と同意義  
である。ただし X<sub>1</sub> が -CH<sub>2</sub>O- の時、Y<sub>1</sub> は単結合でない。n は 0 でな  
い。Y<sub>1</sub> が - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO- であり、m が 0 の時は Y<sub>2</sub> は水素でな  
い。]

で示される請求項 1 または 2 記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその  
塩又はそれらの水和物。

15 6. E が S であり、A 及び B が O である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化  
合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

7. X<sub>1</sub> が -CONH-、-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>NHCO- であ  
る請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその  
塩又はそれらの水和物。

20 8. X<sub>2</sub> が置換されていてもよいフェニレンである請求項 1 ~ 5 のいずれか  
に記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

9. Y<sub>1</sub> が -CO-、-CONH- 又は -SO<sub>2</sub>- である請求項 1 ~ 5 のい  
ずれかに記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和

物。

10.  $Y_2$  が置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル又は置換されていてもよいヘテロ環である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

11.  $Z$  が  $-S-$  又は  $-O-$  である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

12.  $R_1$  が置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアラルキルである請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物もしくは製薬的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

13. 請求項 1 記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

14. ホスホリパーゼ  $A_2$  阻害剤である請求項 13 記載の医薬組成物。

15. プロスタグランジン  $E_2$  產生阻害剤である請求項 13 記載の医薬組成物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/02079

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int. Cl<sup>6</sup> C07D417/12, 417/14, 413/12, A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D417/12, 417/14, 413/12, A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/10508, A (Shionogi & Co., Ltd.), April 20, 1995 (20. 04. 95), Full descriptions & EP, 675114, A1 & AU, 9478632, A	1 - 15
A	JP, 6-184094, A (Zenega Ltd.), July 5, 1994 (05. 07. 94), Full descriptions & EP, 586229, A & AU, 9344443, A & CA, 2103947, A & ZA, 9305737, A & NZ, 248381, A & US, 5420298, A	1 - 15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 14, 1996 (14. 10. 96)

Date of mailing of the international search report

October 22, 1996 (22. 10. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C07D 417/12, 417/14, 413/12,  
A61K 31/42, 31/425, 31/44, 31/47

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C07D 417/12, 417/14, 413/12,  
A61K 31/42, 31/425, 31/44, 31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/10508, A (塩野義製薬株式会社), 20. 4月. 1995 (20. 04. 95), 全文&EP, 675114, A1 & AU, 9478632, A	1-15
A	JP, 6-184094, A (ゼネガ・リミテッド), 5. 7月. 1994 (05. 07. 94), 全文&EP, 586229, A&AU, 9344443, A &CA, 2103947, A&ZA, 9305737, A&NZ, 248381, A &US, 5420298, A	1-15

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも  
の

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

14. 10. 96

## 国際調査報告の発送日

22.10.96

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

